

DIE ADLERFARNVERGIFTUNG LAND-
WIRTSCHAFTLICHER NUTZTIERE

Rudolf Schmid

*Diss
München
1905*

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. A. Schmid

DIE ADLERFARNVERGIFTUNG LAND-
WIRTSCHAFTLICHER NUTZTIERE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Rudolf Schmid
aus
Marktleuthen

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. A. Schmid

Korreferent: Prof. Dr. M.-A. Hasslinger

Tag der Promotion: 26. Juli 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 <u>Einleitung</u>	1
2 <u>Botanik und wirtschaftliche Bedeutung des Adlerfarns</u>	3
2.1 <u>Taxonomie</u>	3
2.1.1 Pteridium aquilinum	3
2.1.2 Subspecies und Varietäten	4
2.1.3 Verwandte Farne	5
2.2 <u>Botanische Beschreibung</u>	6
2.2.1 Pteridium aquilinum (L.) Kuhn	6
2.2.2 Subspecies und Varietäten	7
2.2.3 Verwandte Farne	7
2.3 <u>Standortbedingungen</u>	8
2.3.1 Feuchtigkeit, Beleuchtung, Klima	8
2.3.2 Höhenlage und Bodenbeschaffenheit	9
2.3.3 Ökologie und menschlicher Einfluß	10
2.4 <u>Verbreitung</u>	11
2.4.1 Pteridium aquilinum	11
2.4.2 Subspecies und Varietäten	11
2.4.3 Verwandte Farne	16
2.5 <u>Wirtschaftliche Bedeutung</u>	16
2.5.1 Landbau und Forstwirtschaft	16
2.5.2 Viehzucht	17
2.5.3 Sonstiges	18
3 <u>Vorkommen und Bedeutung der Adlerfarnvergiftung</u>	19
3.1 <u>Betroffene Species</u>	19
3.2 <u>Vorkommen</u>	19
3.3 <u>Bedeutung</u>	21

	Seite
4 <u>Vergiftungsbild</u>	23
4.1 <u>Vergiftungsbild beim Monogastrier</u>	23
4.1.1 Pferd	23
4.1.2 Schwein	25
4.1.3 Sonstige Species	25
4.1.4 Tumorinduktion	29
4.1.4.1 Vorkommen	29
4.1.4.2 Ursache der Tumorinduktion	35
4.2 <u>Vergiftungsbild beim Wiederkäuer</u>	35
4.2.1 Rind	35
4.2.1.1 Tumorinduktion	35
4.2.1.2 Knochenmarks- und Blutschädigung	41
4.2.1.3 Schädigung von Wechselgeweben	50
4.2.1.4 Sonstige Befunde	52
4.2.1.5 Pathogenese	57
4.2.2 Schaf	58
4.2.2.1 Tumorinduktion	58
4.2.2.2 Retinaatrophie	60
4.2.2.3 Knochenmarksschädigung und sonstige Befunde	63
4.2.3 Sonstige Species	64
5 <u>Ätiologie und Pathogenese der Knochenmarks- und Blutschädigung des Rindes durch Adlerfarn</u>	68
5.1 <u>Definition der aplastischen Anämie</u>	68
5.2 <u>Vorkommen, Ursachen und Pathogenese der aplastischen Anämie</u>	68
5.2.1 Vorkommen	69
5.2.2 Ursachen	70
5.2.3 Pathogenese	72
5.2.3.1 Schädigung der Hämoipoese	72
5.2.3.2 Mögliche Schädigungsmechanismen	75
5.2.3.3 Schlußfolgerungen	78

	Seite
6 <u>Adlerfarn-Inhaltsstoffe</u>	79
6.1 <u>Toxikologische Wirkungen der Farninhaltsstoffe</u>	85
6.1.1 Gesamtpflanze	85
6.1.1.1 Hepatotoxizität	86
6.1.1.2 Knochenmarkstoxizität, hämatologische Befunde und Mitosehemmung	87
6.1.1.3 Embryo- und Fetotoxizität; Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität	88
6.1.2 Exkrete und Metaboliten	89
6.1.3 Stoffwirkungen	93
6.1.4 Sonstige Erkenntnisse	100
6.1.4.1 Beeinflussung der Toxizität durch Konservierung und Bearbeitung	100
6.1.4.2 Wirkungsmodifizierende Substanzen	101
6.1.4.3 Wechselwirkung zwischen Enzymen und Adlerfarn	104
6.1.4.4 Chemische Struktur des Toxins	105
6.1.5 Parallelen des Adlerfarnes zu vergleichbaren Schadstoffen	106
7 <u>Potentielle Anämiefaktoren und ihre mögliche Wirkungsweise</u>	113
7.1 <u>Reindarstellung der toxischen Faktoren im Adlerfarn</u>	113
7.2 <u>Der mögliche Anämiefaktor</u>	116
7.3 <u>Der potentielle Wirkungsmechanismus</u>	116
8 <u>Zusammenfassung</u>	119
<u>Summary</u>	120
9 <u>Referenzen</u>	121

1 Einleitung

Der Adlerfarn ist eine weltweit verbreitete Giftpflanze, die in verschiedenen Regionen der Erde eine erhebliche toxi-kologische und wirtschaftliche Bedeutung besitzt. Dies gilt vor allem für Entwicklungsländer in der sogenannten Dritten Welt, aber auch für landwirtschaftlich hochentwickelte Län-der wie Großbritannien.

Die Gefährdung durch Adlerfarn erstreckt sich auf Menschen und Tiere. Sie können Vergiftungen erleiden durch Aufnahme der ober- oder unterirdischen Pflanzenteile, oder durch Nah-rungsmittel wie Trinkwasser und Milch etc., die mit Farnin-haltsstoffen kontaminiert sind.

Ein typisches Kennzeichen oder Adlerfarnvergiftung ist ihr protrahierter Verlauf mit mehr oder weniger langer symptom-loser Latenzzeit und einem klinisch manifesten progressiven Endstadium. Die dabei auftretenden Vergiftungssymptome las-sen sich in erster Näherung zwei Syndromen zuordnen:

- einer B₁-Avitaminose, welche hauptsächlich beim Monogastrier eine Rolle spielt und
- einem Syndrom, das den Wirkungen einer Ganzkörperbelastung mit ionisierenden Strahlen gleicht, vor allem beim Rind be-obachtet wird und im wesentlichen in einer Schädigung der epithelialen Wechselgewebe, einer Knochenmark- und Blut-schädigung sowie Tumorbildung besteht.

Das Zustandekommen des ersten Syndroms darf als geklärt gelten. Es beruht auf dem Vorkommen einer Thiaminase im Adlerfarn, welche Vitamin B₁ inaktiviert und so den Mangel-zustand verursacht.

Das Zustandekommen des zweiten Syndroms ist weitgehend im Dunkeln, trotz angestrebter internationaler Bemühungen um eine Klärung seiner Ätiologie und Pathogenese.

Im folgenden wird versucht, die bisherigen Anstrengungen um eine Lösung dieses Problems zusammenzufassen. Dabei soll der "aplastic anaemia factor" des Adlerfarns bzw. die von ihm verursachte aplastische Anämie des Rindes wegen ihrer praktischen und theoretischen Bedeutung eine besondere Berücksichtigung finden.

2 Botanik und wirtschaftliche Bedeutung des Adlerfarns

2.1 Taxonomie

Der Adlerfarn ist eine Pflanze, deren Nomenklatur bzw. Einordnung in das Pflanzenreich gewisse Unsicherheiten aufweist. Dies zeigen allein die unterschiedlichen Überschriften verschiedener Veröffentlichungen. So wird der Adlerfarn (engl. bracken oder bracken fern) von Mueller et al (1975) als *Pteris aquilina* (Kuhn) und von Hosaka et al (1983) als *Pteridium aquilinum* bezeichnet. Bei Olson et al (1965) findet sich die Benennung *Pteris aquilinum*, bei Heath and Wood (1958) *Pteris aquilinae* und Brough (1963) bietet *Pteridium aquilinum* sowie *Pteris aquilinae* als Synonyma an. Die Schwierigkeit, den Adlerfarn systematisch zuzuordnen, wird auch von Holttum (1973) unterstrichen. Er beklagt, daß die Genera *Pteridium* und *Pteris* von manchen Autoren differenziert werden, obwohl sie eng verwandt seien und daraufhin erneut untersucht werden sollten. Schließlich wird auch in dem Werk "The Phylogeny and Classification of the Ferns" von Jermy et al (1973) auf die Schwierigkeiten bei der Klassifizierung der Farne hingewiesen.

Die taxonomische Problematik der Farne ist nach Kating und Breckle (1978) sowie Strasburger et al (1978) Ausdruck von Veränderungen, die sich durch neue Entdeckungen im Bereich der Cytogenetik, Cytologie, Physiologie, Phytochemie und Serologie etc. immer wieder ergeben.

2.1.1 *Pteridium aquilinum*

Im folgenden wird der Adlerfarn in Anlehnung an Holttum (1973), Kating und Breckle (1978), Page (1976), Strasburger et al (1978) sowie Tutin et al (1964) mit der Bezeichnung *Pteridium aquilinum* belegt und folgendermaßen in das Pflanzenreich eingeordnet:

Art: Pteridium aquilinum
Gattung: Pteridium
Familie: Hypolepidaceae
Ordnung: Filicales
Unterklasse: Leptosporangiatæ
Klasse: Filicatae
Abteilung: Pteridophyta
Unterreich: Cormobionta
Reich: Eukaryota

2.1.2 Subspecies und Varietäten

Nach Tryon jr (1941) umfaßt die Gattung, Pteridium eine Species, Pteridium aquilinum, die in die beiden Subspecies aquilinum und caudatum zerfällt. Die Subspecies aquilinum weist acht Varietäten, die Subspecies caudatum vier Varietäten auf:

Subspecies aquilinum	Subspecies caudatum
varietas aquilinum	varietas caudatum
latiusculum	esculentum
pubescens	arachnoideum
decompositum	yarrabense
feel	
wightianum	
africanum	
pseudocaudatum	

Unklar ist die Zuordnung von Pteridium herediae (eventuell mit Pteridium aquilinum varietas gentlii identisch, oder zur forma congestum gehörig) und einer Subspecies, die Pteridium aquilinum subspecies brevipes sehr ähnlich ist (Page 1976).

Unklar ist weiterhin die taxonomische Zuordnung von außer-europäischen und im Mittelmeerraum vorkommenden Farnen der Gattung *Pteridium*. Sie bedürfen nach Page (1976) einer weiteren Untersuchung, bevor die Gattung als taxonomisch geordnet gelten kann.

2.1.3 Verwandte Farne

Zu den entfernt verwandten Species von *Pteridium aquilinum* zählt vor allem *Cheilanthes sieberi* (McKenzie 1978). Ihre systematische Zuordnung ist von Christensen (1938), Rasbach et al (1976), Tryon jr und Tryon (1973) sowie Tutin et al (1964) folgendermaßen vorgenommen worden:

Art:	<i>Cheilanthes sieberi</i>
Gattung:	<i>Cheilanthes</i>
Familie:	Sinopteridaceae
Ordnung:	Filicales
Unterklasse:	Leptosporangiatæ
Klasse:	Filicatae
Abteilung:	Pteridophyta
Unterreich:	Cormobionta
Reich:	Eukaryota

Pichi Sermolli (1973) steht dieser Einordnung skeptisch gegenüber. Auch Holttum (1973) hält die Gattung *Cheilanthes* und die "gymnogrammoiden" Farne für eine schwer klassifizierbare Pflanzengruppe; sie ist bislang auch nicht hinreichend beschrieben.

2.2 Botanische Beschreibung

Im folgenden wird der Adlerfarn und seine Subtypen morphologisch beschrieben. Zytologische und biochemische Eigenschaften sowie das Fortpflanzungsgeschehen werden nur von Fall zu Fall erwähnt.

2.2.1 Pteridium aquilinum (L.) Kuhn

Tutin et al (1964) charakterisieren das Aussehen des Adlerfarns folgendermaßen: Wedel 40 - 400 cm, eiförmig-dreieckig, an der Unterseite mehr oder weniger behaart, die Ränder haarlos. Der Blattstiel ist an der Basis filzig, nach oben hin glatt werdend; kurze Fiederblättchen spitz bis stumpf, gewöhnlich beinahe rechtwinkelig zur Mittelrippe stehend; Indusium wimpernartig; Chromosomensatz $2n = 104$.

Garcke (1972) gibt für die Pflanze eine Gesamthöhe von 30 - 180 (200) cm an. Die Wedel sind im Umriß dreieckig, 2 - 3fach gefiedert; Fiederchen lineallanzettlich, stumpf, mit ganzem, zurückgerolltem Rand, untere fiederspaltig. Die Sporenreife erfolgt von Juli bis Oktober.

Ergänzt werden diese Beschreibungen von Rasbach et al (1976) der von stockwerkartig gestellten Fiedern spricht. Das Rhizom ist mit haarigen Schuppen besetzt. Im Blattstiel befinden sich mehrere Leitbündelstränge, die sich oben zu einem U-förmigen Strang vereinigen. Beim Querschnitt durch den unteren Teil des Blattstiels zeigt sich braun gefärbtes Festigungsgewebe. Dieses bildet die Figur eines Doppeladlers. Die Sori liegen randständig an diversen Queräderchen und weisen ein Indusium und ein helles Pseudoindusium auf. Die Sporen sind tetraedrisch. Der Blattstengel ist hellgelb (Jahns 1980).

2.2.2 Subspecies und Varietäten

Die wichtigsten Merkmale nach denen Tryon jr (1941) die Subtypen und Varianten des Adlerfarns unterscheidet, sind die Beschaffenheit der Haare des Rhizoms, die Behaarung der Rachis und Wedelunterseite, Haarverteilung, Winkel der Fiederchen zum Mittelnerv, Unterteilung des Wedels, Form des letzten Segmentes des Wedels, ihre Einteilung und die Art der Anheftung, die relative Größe des äußeren und inneren Indusiums und die Reihenfolge des Ausrollens der Wedel (Page 1976).

Morphologische Unterschiede zwischen Subtypen und Varietäten werden von Tryon jr (1941) angegeben.

2.2.3 Verwandte Farne

Cheilanthes Sw. ist eine Landfarngattung von geringer Größe, mit buscheligen oder kurz kriechendem Rhizom, das mit eng stehenden, ganz oder schwach gezähnten und behaarten Schuppen überzogen ist. Seine Farbe ist braun oder braun mit blassem Rand. Die Stiele sind ungegliedert, buschig geschuppt am Ursprung, die oberen und mittleren Regionen haarig oder schuppig, gleichartig oder verschieden. Das Blatt ist klein und schmal, häufig an der Basis entspringend, doppelt gefiedert bis gespalten, mit sehr kleinen, äußersten Segmenten. Die Gefäße liegen frei, die Sori sind klein und abgerundet, seitlich verteilt, sich berührend aber nicht ununterbrochen, randständig, an der Spitze der Blattgefäße entstanden, nicht zusammenhängend rundlich, aber später zusammenfließend. Die Sporen sind tetrahedral, warzig, gratig oder glatt. Bei Cheilanthes sieberi sind die Wedel länglich oder schmal-eiförmig (Clifford u. Constantine 1980). Die Wedel von Cheilanthes sind klein, mit submarginalen Sori am Ende der Blattadern und mit Pseudindusium. Der Blattstiel weist basal nur ein Leitbündel auf, das sich spitzwärts in zwei bis drei Bündel aufspaltet (Rasbach et al 1976).

2.3 Standortbedingungen

Trotz weltweiter Verbreitung des Adlerfarns zeigt die Pflanze gewisse Standortpräferenzen (Rasbach et al 1976; Walter 1954). Dabei sind nicht nur natürliche Standortfaktoren wie Bodenbeschaffenheit, Wasser, Licht, Ökologie und Klima von Bedeutung, sondern auch der Mensch als modifizierender Faktor.

2.3.1 Feuchtigkeit, Beleuchtung, Klima

Von Jahns (1980), der *Pteridium aquilinum* nicht nach Subspecies und Varietäten differenziert, wird dem Adlerfarn eine Vorliebe für feuchten Untergrund, viel Licht und milde Winter zugeschrieben. Der Adlerfarn komme deshalb im maritimen Klima der europäischen Atlantikküste besonders häufig vor. Dieselben Standortbedingungen werden auch von Rasbach et al (1976) und Wiesner et al (1967) hervorgehoben. Dabei handelt es sich um optimale Vegetationsvoraussetzungen, deren Fehlen das Vorkommen des Adlerfarns - z. B. in den Gebirgen Südeuropas - nicht ausschließt (Valentine 1964).

Von der Subspecies *Pteridium aquilinum aquilinum* bevorzugt die in Westeuropa vorkommende Varietät *latiusculum* und die Varietät *africanum* eher trockene Standorte; bei *latiusculum* sei außerdem die Vorliebe für sonnige gut beleuchtete Standorte, bei *africanum* für ein tropisches Klima und schattige Standorte, die auch von *pubescens* bevorzugt werden, besonders ausgeprägt (Page 1976).

Bei der Subspecies *Pteridium aquilinum caudatum* bevölkert die Varietät *caudatum* besonders subtropische Gebiete und findet sich auch an sumpfigen Standorten; die Varietät *yarrabense* kommt in den Tropen vor.

Die verwandte Species *Cheilanthes sieberi* setzt trockene bis sehr trockene Standorte voraus, die in gemäßigten und tropischen Klimazonen gelegen sind (Clifford und Constantine 1980).

2.3.2 Höhenlage und Bodenbeschaffenheit

Pteridium aquilinum subspecies *aquilinum* varietas *aquilinum* tritt im südlichen Europa bis 1800, in England bis 600 Meter ü. NN auf (Page 1976). In Europa werden aber auch Standorte auf Meereshöhe beobachtet. Auf den Kanarischen Inseln findet man den Adlerfarn in Höhen von 200 - 1500 Meter, auf Kreta von 300 - 1000 Meter und in Afrika bis zu einer Höhe von 3000 Meter (Page 1976).

Die Varietät *wightianum* besiedelt in Indien Höhen bis zu 3300 Metern, in China bis 2500 Metern, in Kashmir tritt sie bis 3250 Metern ü. NN auf (Page 1976). Auf den Philippinen findet man die Varietät *wightianum* bis 2000 Meter ü. NN und auf Java besonders zwischen 1800 und 2800 Meter. Auf Neuguinea erreicht sie Höhen bis ca. 3380 Meter (Page 1976).

Pteridium aquilinum subspecies *aquilinum* varietas *pubescens* besiedelt in ihrem Verbreitungsgebiet Regionen zwischen 0 und 3250 Meter, die Varietät *feeii* wird bis 2800 Meter ü. NN gefunden (Page 1976). Auf Hawaii steigt die Varietät *decompositum* von 300 bis auf 3000 Meter ü. NN (örtlich darüber) empor. Die Varietät *latiusculum* ist in Nordamerika von Seenniveau bis auf Höhen von 2700 Meter anzutreffen. *Pteridium aquilinum* subspecies *aquilinum* varietas *africanum* besiedelt Standorte bis zu 1400 Meter (Page 1976).

Die Subspecies *caudatum* varietas *caudatum* weist in Venezuela Standorthöhen bis 3000 Meter auf, die Varietas *arachnoideum* in Peru ebenfalls. In New-South-Wales ist die Varietät *esculentum* von 0 - 1300 Meter ü. NN zu finden, während die Varietät *yarrabense* von 0 - 2500 Meter ü. NN gedeiht (Page 1976). Die Gattung *Pteridium* hat sich also einen Lebensraum von 0 - 3380 Metern über dem Meer erschlossen.

Betrachtet man die Bodenbeschaffenheit der Standorte von *Pteridium aquilinum* in Europa, so bevorzugt der Farn hier saure kalkarme Böden mit pH-Werten bis 4,0 und stellt an die Nährstoffversorgung keine hohen Ansprüche (Jahns 1982; Rasbach et al 1976; Wiesner et al 1967). Ausnahmen hiervon sind die Varietät *latiusculum* auf Kamtschatka sowie *Pteridium herediae* (systematische Zuordnung unklar) in Südeuropa, die auch auf kalkhaltigen Böden wachsen (Page 1976).

2.3.3 Ökologie und menschlicher Einfluß

In Gebieten, die mit anspruchslosen Waldgesellschaften wie Kiefernwäldern, Stieleichen-Birkenwäldern etc. besiedelt sind, ist der Adlerfarn der häufigste, auffälligste und daher bekannteste Farn (Rasbach et al 1976). Er bildet teils "dominierende Herden, zuweilen von Hektargröße, auf ungepflegten Weiden oder Zwergstrauchheiden" (Rasbach et al 1976). Seinen Lebensraum teilt er häufig mit Heidekraut (*Calluna vulgaris*), Besenginster (*Sarothamnus scoparius*) (Rasbach et al 1976), Moorbirke (*Betula pubescens*) und Moosen (*Sphagnum*-Arten) (Watt 1976). Auch Gräser (*Festuca ovina*, *Deschampsia flexuosa* und *Carex arenaria*) sind häufige Begleiter des Adlerfarns (Watt 1976). In lichten Wäldern bildet der Adlerfarn einen Teil des Unterholzes (Rasbach et al 1976). *Pinus*-, *Quercus*-, *Fagus*- und *Betula*-Arten teilen sich dann häufig mit dem Adlerfarn den kargen Lebensraum (Page 1976). Page (1976) stellt für die *Species aquilinum* und *caudatum* den ökologischen Aspekt übersichtlich dar.

Eine Beeinflussung von Ökologie und Standort des Adlerfarns durch den Menschen ist mit mechanischen, biologischen und chemischen Mitteln möglich. Eine mechanische Einwirkung ist das Pflügen des Bodens, das Abmähen oder sonstiges Zerstören der oberflächlichen Teile der Pflanzen mit an-

schließender alternativer Neupflanzung und Kunstdüngung (vor allem Calcium, Phosphor) (MacLeod 1982; Rosenberger 1978; Volger 1969; Wiesner et al 1967). Als chemische Mittel werden diverse Herbizide, z. B. Asulam eingesetzt (Biggin 1982; Cook et al 1982; Heywood 1982). Biologische Bekämpfungsmethoden werden diskutiert (Gregor 1935, 1938), die Infektion mit Pilzen scheint jedoch nicht praxisreif zu sein (Volger 1969).

Als indirekter menschlicher Einfluß ist die Besiedelung von abgebrannten und gerodeten Flächen oder von spärlich genutztem Weide- und Ackerland zu ergänzen (Page 1976; Rasbach et al 1976; Wiesner 1967). Sie ist vielfach erst möglich, weil der Mensch vorher Konkurrenten des Adlerfarns beseitigt hat.

2.4 Verbreitung

2.4.1 Pteridium aquilinum

Die Verbreitung des Adlerfarns auf der Erde wird von Page (1976) folgendermaßen beschrieben: "Bracken is present throughout the world, except for hot and cold desert regions". Auch Rasbach et al (1976) betonen, daß der Adlerfarn und der Blasenfarn (*Cystopteris fragilis*) Kosmopoliten sind, obwohl sie nicht gleichmäßig über der Erde verteilt seien.

2.4.2 Subspecies und Varietäten

Die Verbreitung der einzelnen Subspecies und Varietäten ist von Page (1976) ausführlich beschrieben worden. Sie wird im folgenden tabellarisch angegeben (Tryon 1941) und graphisch veranschaulicht.

Subspecies aquilinum (Abb. 1)

<u>Varietät</u>	<u>Verbreitung</u>
aquilinum (1)	ganz Europa und Afrika (ausgenommen die trockeneren Gebiete), sowie die zugehörigen Inseln
wightianum (2)	nordwestliches Indien östlich bis Formosa, südlich bis Ceylon, Java und British Neuguinea
pubescens (3)	südliches Alaska bis Mexiko, östlich bis Wyoming, Colorado und den Westen von Texas; South Dakota, Michigan, Ontario und Quebec
feei (4)	Mexiko, Guatemala, Honduras
decompositum (5)	Hawaii
pseudocaudatum (6)	Kap Cod, Massachusetts, Long Island, New York, bis Florida und Texas; Nord Carolina, Tennessee, West Virginia, Ohio, Indiana, Missouri, Arkansas und Oklahoma
latiusculum (7)	Neufundland bis Minnesota, südlich bis Oklahoma und Tennessee, Mississippi, Wyoming, Süd-Dakota, Colorado und Nuevo-Leon; von Schweden nach Süden bis Deutschland, im Osten bis West-Rußland, Sibirien, von der Halbinsel Kamtschatka bis zum Amur, südlich bis Formosa, Hainan und Szechuan
africanum (8)	im tropischen Afrika

Subspecies caudatum (Abb. 2)

<u>Varietät</u>	<u>Verbreitung</u>
caudatum (1)	Bermudas bis Florida, Westindische Inseln, Mexiko, Zentral-Amerika und nördliches Süd- amerika
arachnoideum (2)	Westindische Inseln (Kuba bis Trinidad) bis südliches Mexiko, Zentral-Amerika, Galapagos- Inseln, Südamerika (ausgenommen die südli- chen Teile und das Amazonasbecken)
esculentum (3)	Australien bis zu den Gesellschaftsinseln
yarrabense (4)	nördliches Indien bis Sumatra, östlich bis zu den Philippinen und Nordost-Australien

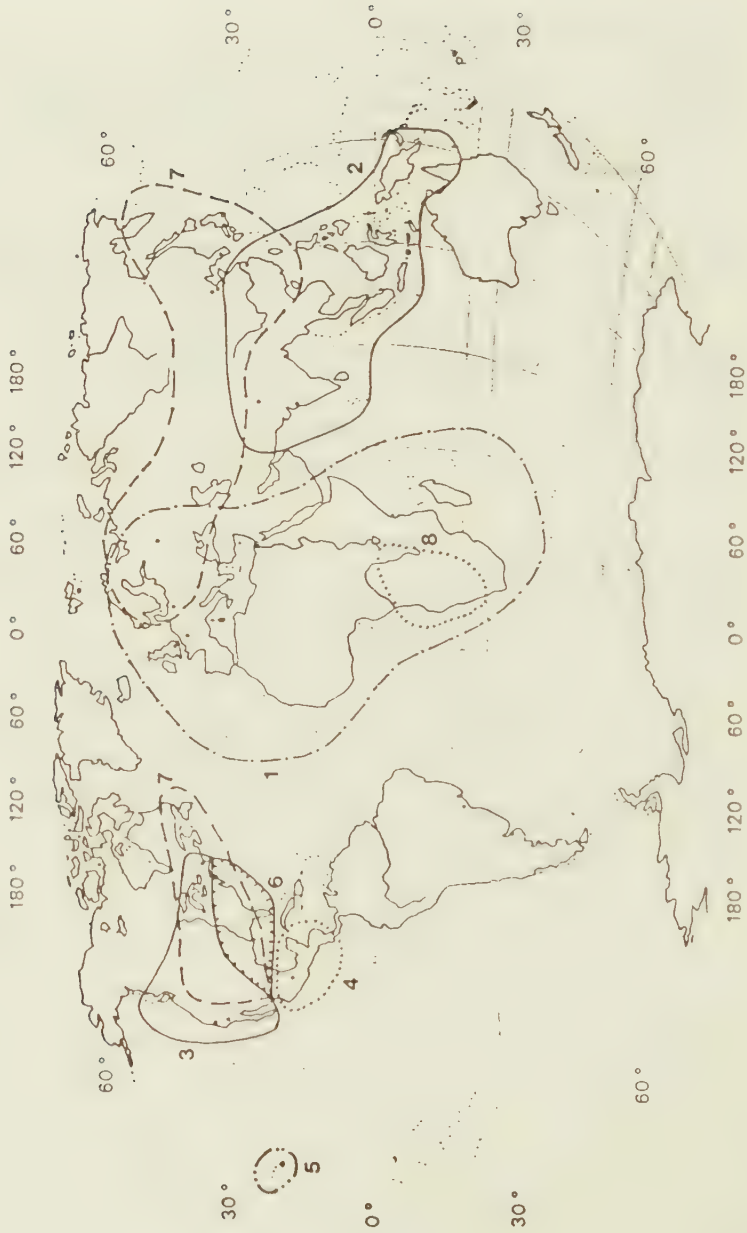


Abb. 1: Die weltweite Verbreitung der Subspecies *aquilinum* (modifiziert nach Page, 1976)

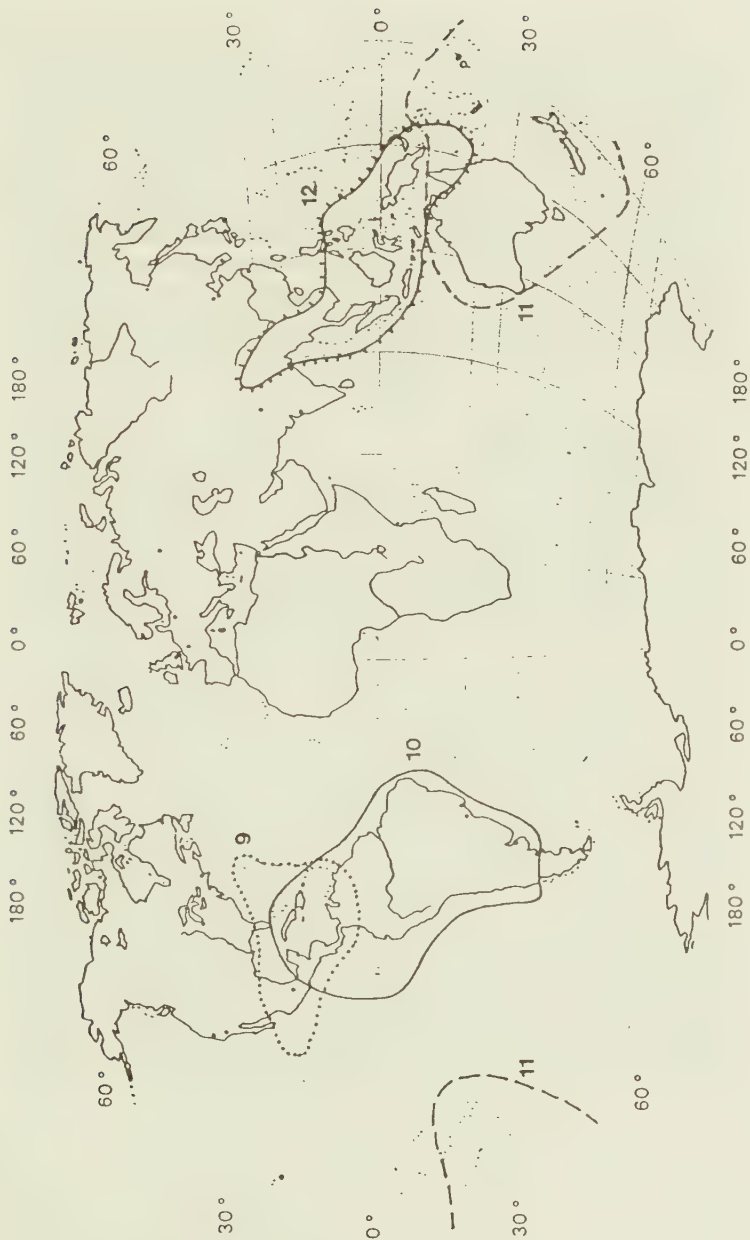


Abb. 2: Die weltweite Verbreitung der Subspecies caudatum (modifiziert nach Page, 1976)

Wie sich aus der tabellarischen Übersicht und den Graphiken entnehmen läßt, ist die Gattung *Pteridium* nahezu weltweit verbreitet. Beschränkt man sich auf die gemäßigten und subtropischen/tropischen Regionen, also auf Gebiete, in denen eine "sinnvolle" Viehhaltung möglich ist, so kann man sagen, daß diese Regionen im Vegetationsgebiet der Gattung *Pteridium* gelegen sind. Für die Bundesrepublik Deutschland ist aus den Skizzen zu ersehen, daß nur *Pteridium aquilinum* subspecies *aquilinum* vorkommt. Dabei ist von Interesse, daß hier und im übrigen Mitteleuropa sowohl die Varietät *aquilinum* als auch die Varietät *latiusculum* anzutreffen ist.

2.4.3 Verwandte Farne

Tryon jr und Tryon (1973) geben die Verteilung der Gattung *Cheilanthes* wie folgt an: Mexiko, Anden, Brasilien, Amerika, Afrika, Sino-Himalaya, Australien und Eurasien. Jermy und Fuchs (1964) fügen in Europa die mediterranen Gebiete, einschließlich Portugal und Österreich hinzu.

Cheilanthes sieberi ist in Europa nicht beschrieben, wohl aber in Australien (Clifford u. Constantine 1980).

2.5 Wirtschaftliche Bedeutung

2.5.1 Landbau und Forstwirtschaft

Gebiete mit Ackerland, das regelmäßig kultiviert und bebaut wird, sind frei von Adlerfarn, da durch die Kultivierung eine vollständige Ausrottung des Adlerfarns erreicht werden kann (MacLeod 1982). Pflügen, Besäen mit anderen Pflanzen und der Einsatz von Kunstdünger sind also wirksame Maßnahmen zur Bekämpfung des Adlerfarns. In Deutschland ist es gelungen, den Adlerfarn durch jahrzehntelange, intensive Landwirtschaft von landwirtschaftlichen Flächen zu verdrängen (Volger 1969).

Die Forstwirtschaft sieht im Adlerfarn keinen Nutzen. Dabei bleibt die Tatsache außer Acht, daß man den Adlerfarn als Indikator für forstwirtschaftlich nutzbaren Boden bezeichnen kann und daß der Adlerfarn eine Quelle für organisches Material (Waldpflege) darstellt (Biggin 1982). Biggin (1982) sieht mehr die Feuergefahr, die von den schnell austrocknenden, leicht entflammbaren Wedeln ausgeht. Adlerfarn schädigt junge Bäume durch Nahrungskonkurrenz und durch den Druck der abgestorbenen Wedel (Biggin 1982); junge Bäume können nur überleben, wenn sie die Höhe der Farnpflanzen erreicht haben (Biggin 1982). In Schottland werden jährlich 21000 ha Land aufgeforstet, wovon schätzungsweise 500 - 600 ha so stark mit Adlerfarn bestanden sind, daß er bekämpft werden muß (Biggin 1982). Dies läßt auf einen erheblichen wirtschaftlichen Schaden durch den Adlerfarn schließen. Nach Volger (1969) vermag der Adlerfarn forstliche Kulturböden so zu okkupieren, daß diese nicht mehr planmäßig bewirtschaftbar sind.

2.5.2 Viehzucht

In Schottland waren 1957 7 % von 5239 Gütern bzw. 187500 ha Land von Adlerfarn befallen (Hendry 1958).

Auf der Insel Mull bestand 1966 bis 1970 folgende Situation:

- Gesamtfläche	89300 ha
davon farnbestanden	11900 ha
d. h. 13 % der Gesamtfläche.	
- Acker- und Weidefläche	17700 ha
davon farnbestanden	11900 ha
d. h. 67 % der Acker- und Weidefläche. Da das Ackerland jedoch keinen Farnbefall aufweist (s. oben), ist der Bewuchs der Weidefläche größer als 67 % (MacLeod 1982).	

Diese Zahlen belegen, daß der Adlerfarn zum Problem werden kann, dessen wirtschaftliche Bedeutung u. a. darin besteht, daß auf mehr als zwei Dritteln der Weideflächen das Gras unter dem Farn in den Monaten Juli, August und September für Nutztiere nicht zugänglich ist, und im Herbst die abgestorbenen Farnteile die Verfügbarkeit beschränken (Scragg 1982).

In Deutschland ist in einigen höher gelegenen Weidegebieten (Bayerischer Wald, Schwarzwald etc.) die landwirtschaftliche Nutzung heute noch durch Adlerfarnbestände beeinträchtigt. In den Regionen Europas, in denen eine relativ extensive Weidewirtschaft auf mageren Böden betrieben wird (Beispiel: Nordeuropa, Österreich, Balkan), ist der Adlerfarn für den Bauern häufig von großer Bedeutung. Dies geht soweit, daß die erfolgreiche Bekämpfung des Adlerfarnes zur Voraussetzung für die bäuerliche Existenz werden kann (Volger 1969).

2.5.3 Sonstiges

In früheren Jahren ist der Adlerfarn (Rhizom oder Wedel) wirtschaftlich genutzt worden. Er wurde zur Gewinnung von Pottasche, zur Glasherstellung, zur Seifenherstellung, als Bleichmittel, als Farbstoff für Wolle, als Brennstoff, als Dachdeckmaterial, als Einstreu für Vieh, als Fußbodenbelag in Hütten, als Schlafunterlage für Menschen, als natürliches Düngemittel sowie als Futtermittel und Lebensmittel verwendet (Brown 1970; Rymer 1976). Auch als Hopfenersatz beim Bierbrauen und zum Schutz von Gartenpflanzen gegen Frost u. a. m. soll *Pteridium aquilinum* verwendet worden sein. Schließlich wird sein Einsatz als Anthelmintikum (Huhtala 1949; Rymer 1976) und die Anwendung bei weiteren medizinischen Indikationen beschrieben (Rymer 1976). Weiterhin sollen Schlangen und sonstiges Getier vom Geruch des Adlerfarns abgehalten werden (Rymer 1976).

In früheren Zeiten stellte der Adlerfarn also eher eine Nutzpflanze als ein Unkraut dar.

3 Vorkommen und Bedeutung der Adlerfarnvergiftung

Die Pteridiose, wie die Vergiftung von Tieren durch die perorale Aufnahme von Adlerfarn genannt wird (Gregorović et al 1962; Wiesner et al 1967), kann durch Aufnahme aller Teile der Pflanze (Wedel, Rhizom) verursacht werden (Evans et al 1961; Wiesner et al 1967). Alle Species, die potentiell Adlerfarn oder Adlerfarnteile aufnehmen, sind somit in Gefahr.

3.1 Betroffene Species

Berichte von Rindern, die sich auf der Weide (Evans et al 1954c) mit Wedeln, auf Ackerland mit Rhizomen (Evans et al 1961), im Stall durch Farnestreue oder Farnheu (Gregorović et al 1962) vergiftet haben, finden sich allenthalben. Vergiftungen beim Pferd sind vor allem in der älteren Literatur beschrieben (Evans et al 1951a; Fröhner 1901; Muller 1897). Beim Schaf sind Vergiftungen beim Weidegang bekannt (Barnett u. Watson 1968, 1970; Parker u. McCrea 1965; Watson et al 1965). Vergiftungen bei der Ziege sind in der Literatur nicht erwähnt, was aber nicht besagt, daß diese Species gegen die Pteridiose resistent ist. Selten sind auch Berichte über Vergiftungen beim Schwein, das wegen überwiegender Stallhaltung kaum mit Adlerfarn in Berührung kommt (Edwards 1983).

3.2 Vorkommen

Über das weltweite Vorkommen nachweislicher Adlerfarnvergiftungen informiert die folgende Übersichtskarte.

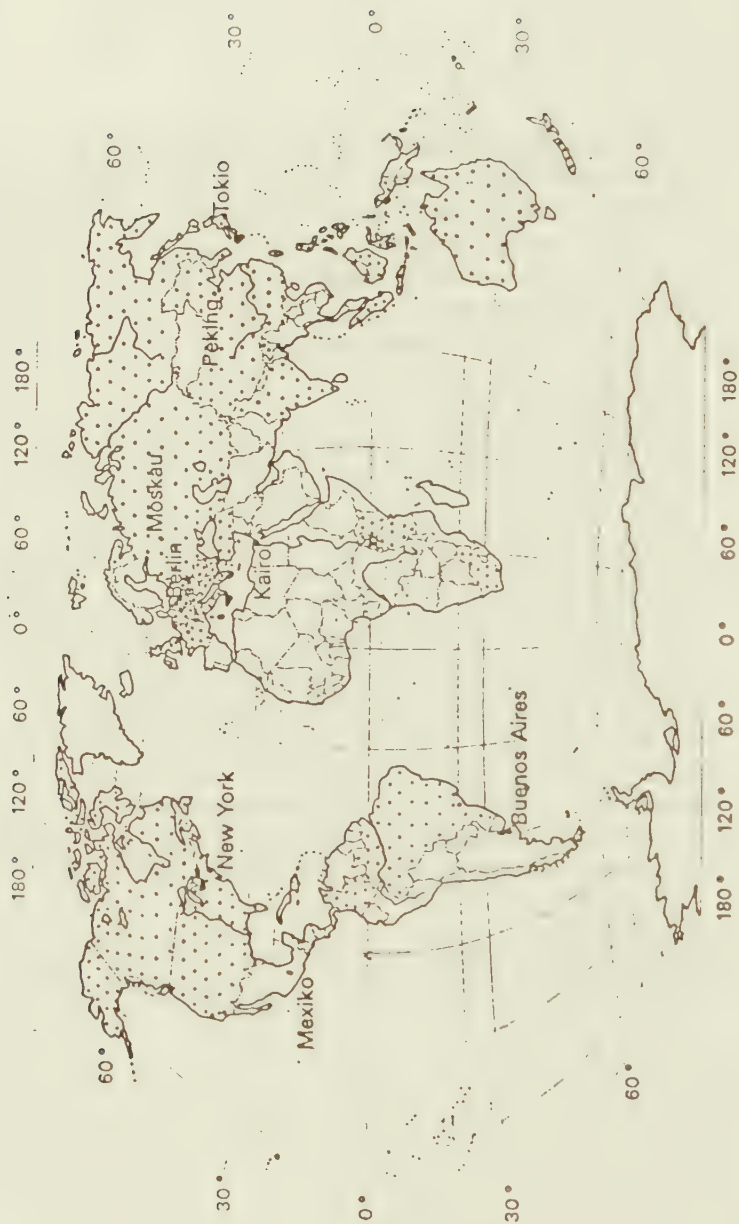


Abb. 3: Vorkommen von Adlerfarnvergiftungen

Die Gefährdung landwirtschaftlicher Nutztiere durch den Adlerfarn ist regional und jahreszeitlich verschieden; außerdem sind nicht alle Teile der Pflanzen gleich giftig (Cooper-Driver et al 1976; Hirono et al 1973; Schacham et al 1970).

Nach Hirono et al (1973) steigt die Toxizität der einzelnen Pflanzenteile in der Reihenfolge Stengel < reifer entrollter Wedel < junger gerollter Wedel < Rhizom an.

Das Rhizom soll etwa fünf mal giftiger sein als der Wedel (Evans et al 1961 und 1975; Wilson und Robertson 1961). Seine Giftigkeit ist im Winter am höchsten, fällt dann bis April ab und steigt im Herbst wieder an.

Die akute Toxizität der Wedel nimmt offenbar mit zunehmender Reife ab; sie ist im Juni und Juli größer als im August (Evans et al 1961 und 1975; Moon und Raafat 1951; Naftalin und Cushnie 1956; Wilson und Robertson 1961). Nach Pamukcu et al (1977b) ist aber die Blasencarcinogenität von reifen Wedeln größer als von unreifen.

3.3 Bedeutung

Nach Rosenberger (1978) ist die Viehzucht in den von Adlerfarn befallenen Regionen Europas "sehr erschwert, mitunter sogar praktisch unmöglich".

Für die Viehzucht Jugoslawiens spielt die Adlerfarnvergiftung eine große Rolle und ist deshalb "nicht nur ein interessantes, sondern auch ein praktisch wichtiges Forschungsobjekt" (Gorišek und Maržan 1965). Dies wird von Rosenberger und Heeschen (1960) unterstrichen, die ihr "in den Balkanländern eine zum Teil verheerende Rolle" zuschreiben. Heeschen (1959) betont, daß kleinbäuerliche Betriebe besonders gefährdet sind. Diese Betriebe verlieren Jahr für Jahr Tiere, so daß der Bestand aus eigener Nachzucht ggf. nicht erhalten werden kann. Er verweist darauf, daß bei der Betrachtung der wirtschaftlichen Bedeutung nicht nur

Todesfälle, sondern auch die geringe Milch- und Fleischleistung zu berücksichtigen sind. Eindrucksvolles Zahlenmaterial liegt aus Bulgarien vor, wo in manchen Gegenden 10 - 90 % des ganzen Rinderbestandes erkranken, die Verluste teils höher als der natürliche Zuwachs sind, und dadurch die Zahl der Rinder sogar mancherorts abgenommen hat (Georgieff 1957; Georgijev 1955).

Welche Schäden sich einstellen können zeigen folgende Beispiele aus Jugoslawien:

- 1) Gregorović et al (1962) beschreibt einen Fall, bei dem von 162 Kälbern eines Bestandes 80 klinisch erkrankten (Morbidity 49 %) und 65 starben oder notgeschlachtet wurden (Mortality 81 %).
- 2) Tunkl et al (1962) berichtet, daß in 3 Betrieben mit 360 Rindern 42 (12 %) erkrankten und 36 Tiere (86 %) starben.

Ein Beispiel aus England illustriert die Bedeutung der Adlerfarnvergiftung für die Schafhaltung:

Barnett und Watson (1968) haben eine großangelegte Befragung und Untersuchung bei 912 Schafherdenbesitzern durchgeführt; dabei wurden 1930 Schafe untersucht. Von diesen wiesen 290 (15 %) Symptome der Adlerfarnvergiftung auf.

Berichte aus anderen Erdteilen und Ländern bestätigen ebenso die Bedeutung der Pteridiose (McKenzie 1978; Nandi 1982; Tokarnia et al 1967).

4 Vergiftungsbild

Die Symptomatik der Adlerfarnvergiftung variiert von Species zu Species und ist sehr vielfältig.

Bei jeder Tierart steht e i n Symptomenkomplex im Vordergrund. Die übrigen Symptome sind nur unter gewissen Bedingungen zu beobachten.

Die Adlerfarnvergiftung ist stets ein subchronischer bis chronischer Prozeß, da für die Entwicklung von klinischen Vergiftungssymptomen eine mehr oder weniger lange Expositionszeit nötig ist. Sie hängt von der Menge und Toxizität des verabreichten Adlerfarnes sowie der Species ab. Die Vergiftung ist kumulativer Natur und hängt von der Aufnahme einer gewissen Gesamtdosis ab.

Nach dem Auftreten der Vergiftungssymptome ist der Verlauf, je nach Species und betroffenen Organsystemen, akut bis chronisch. Der in der Literatur gebräuchliche Begriff "akute Adlerfarnvergiftung" (Evans et al 1982a), ist unglücklich gewählt, da der Verlauf der Vergiftung treffender als subchronisch bis chronisch zu bezeichnen ist (Rosenberger 1978).

4.1 Vergiftungsbild beim Monogastrier

4.1.1 Pferd

Die Adlerfarnvergiftung des Pferdes wird erstmals von Muller (1897) beschrieben.

Klinik. Die wichtigsten klinischen Befunde sind ausgeprägte zentralnervöse Störungen wie Opisthotonus, Bewegungsanomalien, Muskelzittern, Konvulsionen und Anorexie. Bei leichter Belastung ist eine Herzrhythmusstörung diagnostizierbar, die sich auch im EKG niederschlägt.

Pathologie. Pathologisch-anatomisch besteht eine ausgeprägte Kachexie. Die Herzmuskeldegeneration stellt den auffälligsten Befund dar. Alle weiteren Befunde weisen auf Herzversagen als Todesursache hin.

Biochemische Befunde. Klinisch-chemisch ist ein Anstieg des Blut-Pyruvat-Spiegels und ein Abfall des Blut-Aneurin-Spiegels zu beobachten (Evans et al 1951b; Evans und Evans 1949).

Verlauf. Evans et al (1951b) stellen nach 33-tägiger Farnheufütterung erste klinische Symptome wie Hinterhandschwäche und Futterverweigerung fest. Am 36. Tag wird die erwähnte Herzarrhythmie diagnostiziert. Die intravenöse Verabreichung von Vitamin B₁ heilt das Versuchspferd binnen sieben Tagen. Ein zweiter Versuch mit dem gleichen Tier ergibt nach 32 Tagen Inappetenz und Hinterhandschwäche. Der Tod tritt am 35. Tag ein.

Dosis. Evans et al (1951b) erzeugen die Symptome mit einer Diät, welche 24 Tage lang zu 50 %, die restliche Versuchsdauer zu 75 % aus getrocknetem Farnheu (gemäht im Juli, luftgetrocknet) besteht. Die Tagesration beträgt hierbei 13,6 kg. Damit beläuft sich die Gesamtmenge an aufgenommenem Adlerfarnheu während des Versuchszeitraumes auf 265 kg. Das Pferd hat zu Versuchsbeginn ein Körpergewicht von 469,9 kg.

Ursache. Die Ähnlichkeit der Symptomatik der Adlerfarnvergiftung mit dem klinischen Symptomen einer B₁-Avitaminose wird von Weswig (1946) bei der Ratte erkannt. Die Verabreichung von Thiamin beseitigt das Vergiftungsbild.

Evans et al (1950) und Evans und Jones (1952) weisen im Adlerfarn ein Enzym nach, das Thiamin hydrolytisch spaltet. Als Coenzyme werden verschiedene kleinmolekulare, organische Verbindungen (z. B. heterocyclische Basen, Sulfhydryl-Verbindungen, Amine) erkannt. Die Thiaminase I, wie das Enzym genannt wird, welches Thiamin hydrolytisch spaltet, ist weiterhin in Cheilanthes sieberi (McCleary und Chick 1977), in Schachtelhalmgewächsen (Forenbacher 1950), in diversen Bakterien (Kimura 1965; Matsukawa et al 1954) und in Cypriniden (Evans et al 1942) enthalten.

Therapie. Gaben von Vitamin B₁ beseitigen die Symptome der Adlerfarnvergiftung beim Pferd (Evans 1951b). Dies stellt die kausale Therapie der durch die Adlerfarnfütterung induzierten B₁-Avitaminose beim Monogastrier dar.

4.1.2 Schwein

Klinik. Wachstumsstörungen, Inappetenz, Apathie, Dyspnoe und plötzliche Todesfälle sind die klinischen Merkmale der Adlerfarnvergiftung beim Schwein. Der zentralnervöse Symptomenkomplex fehlt hier nahezu, da das Schwein in der Leber ausgeprägt Vitamin B₁ zu speichern vermag (Evans 1976b; Evans et al 1963; Evans et al 1972b).

Pathologie. Die degenerativen Veränderungen am Herzmuskel sind der auffälligste Sektionsbefund und entsprechen den Beobachtungen bei anderen Tierarten. Die Lungen sind ödematisiert und die Gallenblase dilatiert (Evans et al 1972b).

Biochemische Befunde. Ein Anstieg der Pyruvat-Konzentration sowie ein Abfall der Aneurin-Konzentration und der Transketolasenaktivität im Blut ist zu beobachten (Evans et al 1963; Evans 1976b; Evans et al 1972b).

Verlauf. Nach Evans et al (1972b) lassen sich am 25. Tag der Fütterung die biochemischen Veränderungen im Blut nachweisen, am 41. bis 42. Tag treten die klinischen Symptome auf. Zwischen 51. und 71. Tag tritt der Tod ein.

Dosis. Mit 25 % Rhizompulver in der Futter-Trockensubstanz (Ernte Februar/März) ist das Vergiftungsbild auslösbar. Ein Versuch mit 20 % getrockneten Wedeln in der Ration verläuft negativ (Evans 1972b).

4.1.3 Sonstige Species

Bei anderen Tierarten können durch die Verfütterung von Adlerfarn zwei Syndrome ausgelöst werden. Zum einen die beim Pferd und Schwein dargestellte B₁-Avitaminose, welche potentiell bei allen Monogastriern vorkommt, zum anderen die Induktion von Tumoren, deren Vorkommen beim Pferd und Schwein nicht beschrieben ist.

Ratte

Klinik. Bei der Ratte gleicht die Adlerfarnvergiftung der des Pferdes, besteht also in einem polyneurotischen Symptomenkomplex mit Opisthotonus, Konvulsionen, Muskelkrämpfen und Ataxie in der akuten Phase der Erkrankung. Regelmäßig ist auch Anorexie zu beobachten (Evans et al 1951b; Evans 1976b; Evans und Evans 1949; Urman 1961; Weswig et al 1946).

Pathologie. Kachexie, Dehydratation, Atrophie der Skelettmuskulatur, der Milz und der Hoden, sowie Blutungen im Drüsenmagen sind feststellbar (Urman 1961). Urman (1961) beschreibt eine Nebennierenrindenhypertrophie, die sowohl bei Adlerfarnverfütterung als auch bei Vitamin B₁-freier Diät vorkommt. Die Nebennierenrindenhypertrophie stellt somit keine Besonderheit der Adlerfarnvergiftung dar.

Histologisch sind degenerative Veränderungen am Herzmuskel und Skelettmuskel erkennbar. Auch das Hodengewebe weist degenerative Merkmale auf (Urman 1961).

Biochemische Befunde. Es sind niedrige Thiaminkonzentrationen im Gewebe, hohe Blutpyruvatwerte und ein Abfall der thiaminpyrophosphatabhängigen Enzymaktivitäten nachweisbar (Evans et al 1951b; Evans 1976b; Evans und Evans 1949; Urman 1961; Weswig et al 1946).

Verlauf. Bei 40 % grünen getrockneten Farnwedeln in der Ration tritt binnen einem Monat der Tod ein (Weswig 1946).

Evans (1976b) löst nach 3 - 4 Wochen die typischen Symptome der B₁-Avitaminose aus. Er schlägt Diäten mit 20 % bis 40 % getrocknetem Adlerfarn vor. Wässerige Extrakte des Adlerfarnes bewirken den gleichen zeitlichen Vergiftungsverlauf, wenn darauf geachtet wird, daß eine gleich hohe Thiaminase-Aktivität im Extrakt vorliegt.

Dosis. Evans (1976b) stellt fest, daß eine Konzentration von 20 % bis 40 % Farnpulver (getrocknet bei niedriger Temperatur, Wedel und Rhizom) in der Trockensubstanz der Ration ausreicht, um eine klinisch manifeste Vitamin B₁-Avitaminose zu erzeugen. Die wässerigen Adlerfarnextrakte können ebenso das Vergiftungsbild auslösen.

Weswig et al (1946) arbeiten mit einer 40 %igen Farndiät.

Ursache. Fütterungsversuche an der Ratte haben am meisten zur Aufklärung der Ursache der Adlerfarnvergiftung beim Monogastrier beigetragen. Weswig et al (1946) erkennen an diesem Versuchstier zum ersten Mal die Analogie zwischen B₁-Avitaminose und Adlerfarnvergiftung, ohne die Ursache zu wissen. Die entscheidenden Untersuchungen führen Evans et al (1950) und Evans und Jones (1952) durch. Sie weisen die Thiaminase I im Adlerfarn nach. Dieses Enzym ist der toxische Faktor, der die B₁-Avitaminose auszulösen vermag.

Ausreichend hohe Thiamingaben verhindern bzw. beseitigen das Vergiftungsbild (Weswig et al 1946).

Taube

Für die Taube beschreibt Jones im Jahre 1952 das Krankheitsbild des Thiaminmangel-Syndroms bei der Fütterung von Adlerfarn (Evans et al 1963).

Mensch

Samruatruamphol und Parsons (1955) weisen auf eine mögliche Vergiftungsgefahr durch den Adlerfarn beim Menschen hin. Die renale Exkretion von Thiamin sinkt bei der Aufnahme von Adlerfarn mit der täglichen Nahrung. Dies weist auf ein beginnendes Vitamin B₁-Defizit hin.

Schaf

Um das Thiaminmangel-Syndrom bei der Adlerfarnvergiftung an dieser Stelle vollständig abzuhandeln, muß das Schaf Berücksichtigung finden. Das Krankheitsbild ist in der Literatur als CCN (Cerebro-Cortical-Nekrose) beschrieben (Rosenberger 1978).

Klinik. Es stehen auch beim Schaf die zentralnervösen Störungen mit ausgeprägtem Opisthotonus, tonisch-klonischen Muskelkrämpfen, Trismus, Hyperästhesie und Amaurosis im Vordergrund. Außerdem bestehen eine Ataxie, Anorexie und unregelmäßiges Atmen (Evans et al 1975).

Pathologie. Die auffälligsten morphologischen Befunde sind gelbliche Verfärbungen der Hirnrinde sowie Schwellungen von Hirnrindenabschnitten. Histologisch erkennt man die gelben Areale als nekrotische Bereiche (Evans et al 1975).

Biochemische Befunde. Ein deutlicher Abfall der Blut-Thiamin-Konzentration in der akuten Krankheitsphase ist zu erkennen. Die Nierenexkretion von Thiamin sinkt mit dem Beginn der Adlerfarnfütterung als Zeichen der entstehenden Mangelsituation (Evans et al 1975).

Verlauf und Dosis. 1975 veröffentlichen Evans et al die Ergebnisse einer Versuchsreihe, die den Verlauf der Vergiftung für verschiedene Fütterungsregimes beschreibt.

Sie verabreichen ausgewachsenen wiederkauenden Schafen Tagesdosen von ca. 226 - 300 g getrocknetem Rhizompulver (Rhizome gesammelt im Februar; optimaler Gehalt an Thiaminase von Januar bis April). Dies entspricht einer Konzentration von 33 ‰ in der Ration. Nach sechs bis sieben Wochen treten die klinischen Symptome der CCN auf.

Bei 25 ‰ getrocknetem Rhizompulver in der Ration läßt sich bei Schaf I nach 36 Tagen der Beginn der CCN (Ataxie, Veränderungen der biochemischen Parameter) beobachten. Dies entspricht einem Verzehr von 151 g Rhizompulver pro Tag. Auf Grund des höheren Futterverzehrs (216 g Rhizompulver pro Tag) tritt bei Schaf II nach 22 Tagen das klinische Vergiftungsbild auf.

Ein Versuch mit Dosierungen von 15 ‰ und 5 ‰ getrocknetem Rhizompulver bringt unterschiedliche Ergebnisse:

Von den beiden Schafen mit 15 ‰iger Farnfütterung erkrankt eines nach 95 Tagen an der B₁-Avitaminose, das zweite dieser Gruppe und die Tiere der Versuchsgruppe mit 5 ‰ Rhizompulver in der Trockensubstanz der Diät bleiben unverehrt.

Einen vergleichbaren Versuch schildern Bakker et al (1980). Sie verwenden die Rhizome von *Pteridium esculentum* um die Polioenzephalomalazie zu erzeugen. Schafen mit einem durchschnittlichem Körpergewicht von 28 kg wird eine Tagesration von 800 g (30 % Rhizompulver in der Trockensubstanz) verabreicht. Bei 63 % der Versuchstiere kann innerhalb von 25 bis 67 Tagen die CCN ausgelöst werden. Versuche mit 20 % Rhizompulver in der Diät bringen im Gegensatz zu Evans et al (1975) keine positiven Ergebnisse.

Ein Feldausbruch der CCN in einer Schafherde in Australien ist Gegenstand der Veröffentlichung von Chick et al (1981). Die Tiere verzehren *Pteridium aquilinum* und *Cheilanthes sieberi* (Rock-Fern).

Ursache und Therapie. Ursache der Vergiftung ist der durch langfristige Adlerfarnaufnahme induzierte Thiaminmangel. Die Schafe sprechen auf rechtzeitige Vitamin-B₁-Gaben (i.m., i.v., p.o.) sehr gut an und zeigen eine dramatische Besserung des Gesundheitszustandes.

Ergebnis. Es kann festgehalten werden, daß bei ausgewachsenen Schafen durch Adlerfarn das Krankheitsbild der CCN ausgelöst wird. Die nötige Dosierung beträgt 15 % bis 33 % Rhizompulver in der Trockensubstanz des Futters.

Vergleichbare Ergebnisse für das Rind erwähnen die Autoren nicht (Evans 1976b; Evans et al 1982b).

4.1.4 Tumorinduktion

4.1.4.1 Vorkommen

Nachdem Rosenberger und Heeschen (1960) erstmals die Kanzerogenität des Adlerfarnes nachweisen, vergehen immerhin fünf Jahre bis Evans und Mason (1965) einen ersten Bericht über die krebserregenden Eigenschaften bei monogastrischen Tieren veröffentlichen.

Die Tumorinduktion zeigt eine deutliche Korrelation zwischen Alter des Tieres, Dauer der Fütterung und Qualität

des verfütterten Farnmaterials, so daß bei der Darstellung des Sachverhaltes diese drei Faktoren gemeinsam beschrieben werden müssen.

Ratte

Tumorarten und Organspektrum. Bei der Ratte werden nach Adlerfarn- oder Adlerfarnextraktfütterung Adenokarzinome des Ileums (Evans und Mason 1965; Evans und Widdop 1966; Widdop 1967), Sarkome des Ileums (Hirono et al 1970), polypöse Adenome und Adenokarzinome des Dünndarmes (Pamukcu und Price 1969; Pamukcu et al 1970b, 1971a, 1971b), Adenome und Sarkome des Caecums (Hirono et al 1970), Papillome, Übergangszellkarzinome und squamöse Zellkarzinome der Harnblase (Pamukcu und Price 1969; Pamukcu et al 1970b, 1971a, 1971b; Price und Pamukcu 1968), Lungenadenome (Hirono et al 1970) und ein Retikulumzellsarkom eines Lymphknoten (Hirono et al 1972) festgestellt.

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. In einem Fütterungsversuch mit sieben Wochen alten Ratten, denen Evans und Mason (1965) 33 % getrocknete, gemahlene Adlerfarnwedel einer Juniernte für 64 Tage beimengen, beobachteten sie bei allen 40 Versuchstieren multiple Adenokarzinome des Ileums. Diese treten innerhalb eines Jahres nach dem Beginn der Farnfütterung auf. Evans und Widdop (1966) bestätigen die Ergebnisse. Dabei gelingt es ihnen bei alten Ratten (13 bis 18 Monate bei Versuchsbeginn) nicht, Ilealtumoren zu induzieren, was eine altersabhängige Empfindlichkeit der Tiere in Bezug auf die Tumorinduktion nahelegt (Evans und Widdop 1966; Widdop 1967).

Price und Pamukcu (1968) bestätigen die Ergebnisse von Evans und Widdop (1966) und lösen Adenokarzinome des Ileums mit 33 % Farn in der Diät aus. Sie stellen jedoch bei sechs von 13 Ratten, die an Adenokarzinomen des Ileums sterben, zusätzlich makroskopisch Tumoren in der Harnblase fest.

Dies wird von Pamukcu und Price (1969) verifiziert. Sie erzeugen mit 33 % getrocknetem Farn in der Ration nach 29-wöchiger Fütterung bei allen 31 Versuchstieren Tumoren des Dünndarmes, welche als adenomatöse Polypen und Adenokarzinome diagnostiziert werden. Zusätzlich sehen sie bei zehn Tieren Blasentumoren, die sie als Papillome, squamöse Zellkarzinome und Übergangszellkarzinome bezeichnen. Die Farn-diät wird während des gesamten Versuches verabreicht.

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichen Pamukcu et al (1970b, 1971a, 1971b).

Neben Adenomen und Adenokarzinomen des Ileums und Blasen-tumoren erzeugen Hirono et al (1970) auch Sarkome des Ileums. Dies gelingt ihnen mit einer Diät von 33 % getrocknetem Adlerfarn in der Ration, die ein bis zwei Monate alten Ratten über vier Monate verabreicht wird. Gleiche Ergebnisse erbringt die Verabreichung eines wässrigen Extraktes über 18 bis 27 Tage hinweg. Nach sieben Monaten treten die ersten Tumoren auf. Adenome und Sarkome des Caecums werden ebenfalls beobachtet. Die Blasentumoren erweisen sich als Papillome und Karzinome. Ein Lungenadenom wird festgestellt. Hirono et al (1972) veröffentlichen die Ergebnisse eines Versuches mit vergleichbarem Fütterungsregime wie im Jahre 1970 und finden die gleichen Tumorarten. Darüber hinaus finden sie ein Retikulumzellsarkom in einem Lymphknoten und eine auffällige Häufung von Ilealkarzinomen in den letzten 20 cm des Ileums.

Pamukcu et al (1977b) verweisen darauf, daß eine gewisse Abhängigkeit der Tumorverteilung von der Reife der verfütterten Pflanze besteht. Bei den Ratten in ihrem Versuch (33 % getrockneter Farn in der Ration) treten bei reifen Farnwedeln statistisch signifikant mehr Blasentumoren auf als bei unreifen Wedeln. Die kanzerogene Potenz bleibt für die Darmtumorbildung gleich.

Maus

Tumorarten und Organspektrum. Folgende Tumoren werden bei der Maus gesehen: Adenome und Adenokarzinome des Dünndarmes, besonders des Ileums (Pamukcu et al 1977a), Adenome, Adenokarzinome und squamöse Zellkarzinome des Magens (Evans und Osman 1974; Evans et al 1982a; Pamukcu et al 1977a), Papillome und Karzinome der Harnblase (Pamukcu et al 1977a), Lungenadenome und Lungenadenokarzinome (Pamukcu et al 1972), Hepatome (Evans 1976a), Mammatumoren (Adenokarzinome), Adenome des Uterus (Pamukcu et al 1977a) sowie eine lymphatische Leukämie (Pamukcu et al 1972).

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. Ausgezüchtete Swiss Mäuse weisen nach der Verfütterung von Adlerfarn zu 100 % Lungenadenome auf (Evans und Widdop 1966; Widdop 1967). Bei der Verabreichung von 33 % getrocknetem Adlerfarn in der Ration werden Lungenadenome, Lungenadenokarzinome (fünf von 33) und lymphatische Leukämie (100 %) festgestellt. Es wird hierbei sechs Monate alten Tieren über 60 Wochen eine durchschnittliche kumulative Dosis von 315 g verabreicht, was 1,5 g getrocknetem Farn pro Maus und Tag entspricht (Pamukcu et al 1972).

Harnblasentumoren (Papillome, Karzinome) können in weiblichen Swiss Mäusen durch Adlerfarn erzeugt werden. Pamukcu et al (1970a) implantieren Cholesterol-Pellets in die Harnblase der Versuchstiere, welche verschiedene Fraktionen des Adlerfarnes enthalten. Je nach Fraktion können signifikante Häufigkeiten von Papillomen und Karzinomen nach 365 Tagen in den Harnblasen nachgewiesen werden. Entscheidend ist hierbei die lokale Exposition (Pamukcu et al 1970a).

Magentumoren (Adenome, Adenokarzinome, squamöse Zellkarzinome) und Hepatome können durch die Verabreichung von Adlerfarn oder -extrakten (p.o., i.p.) induziert werden (Evans 1976a; Evans 1979; Evans und Osman 1974; Evans et al 1982a).

Vergleichbare Ergebnisse finden sich bei der Versuchsanordnung von Pamukcu et al (1977a), wobei 33 % Adlerfarn über die gesamte Lebenszeit verfüttert werden (Auswertung bis zur 104. Woche). Unter diesen Versuchsbedingungen entwickeln sich Dünndarmtumoren, Blasentumoren, Lungentumoren, Mammageschwülste und leukotische Organveränderungen.

Meerschweinchen

Tumorarten und Organspektrum. Bei dieser Species sind Adenokarzinome des Jejunums, Papillome, papilläre und infiltrierende Karzinome sowie Übergangszellkarzinome der Harnblase diagnostizierbar (Widdop 1967).

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. 13 sechs Wochen alten Meerschweinchen werden frische Adlerfarnwedel zur Basisdiät ad libitum für 77 Tage angeboten. Ein Tier stirbt nach 23 Monaten an einem Adenokarzinom des Jejunums. Nach 27 bis 28 Monaten zeigen neun von 13 chronisches, intermittierendes Bluten aus der Harnblase. Die Sektion nach dem 30. Versuchsmonat läßt folgende pathologische Veränderungen an der Harnblase erkennen: Epithelhyperplasie (100 %) mit Übergang zu papillomatösen Veränderungen bis hin zu papillären Karzinomen (teils Adenokarzinome); häufig infiltrierende Karzinome und Übergangszellkarzinome, teils mit glandulärer und squamöser Metaplasie; chronisch entzündliche Infiltration mit submukösen Haemorrhagien und bisweilen fibrösem Charakter (Widdop 1967). Die ausgeprägte Beteiligung der Harnblase am tumorösen Geschehen ähnelt stark den Verhältnissen beim Rind (Evans 1968; Evans 1976a; Evans et al 1982a).

Hamster

Tumorarten und Organspektrum. Beim Hamster werden Tumoren im Caecum und distalen Ileum beobachtet, die im Mesenterium, Mesenteriallymphknoten und Pankreas Metastasen bilden können (Evans 1968).

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. Bei dieser Spezies ist auf die Bedeutung des Alters des Versuchstieres hinzuweisen. "Not only must the bracken be young but so must the animal", formuliert Evans (1968). Sie beschreibt die Tumoren nur bei sehr jungen Tieren. Hamster die älter als neun Monate sind, zeigen nach den Angaben von Evans (1968) keine Tumoren bei Adlerfarnfütterung.

Japanische Wachtel

Tumorarten und Organspektrum. Bei der japanischen Wachtel (*Coturnix coturnix japonica*) finden sich Adenokarzinome im distalen Ileum, den Blinddärmen und dem Colon.

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. Die Fütterung von Wachteln mit adlerfarnhaltiger Diät während der ersten fünf Lebensmonate führt nach Evans et al (1967) zur Entstehung von Tumoren. Die ersten tumorbedingten Todesfälle treten nach fünf Monaten auf. Die Sektion aller 34 Tiere nach zehn Monaten ergibt, daß 79,5 % der Wachteln mit Adenokarzinomen, vor allem in den Blinddärmen, dem Colon und dem distalen Ileum befallen sind (Evans et al 1967).

Die Wachtel hat somit eine Tumorpräferenz des Darmes ähnlich wie die Ratte (Pamukcu 1974a).

Kröte

Tumorarten und Organspektrum. Es werden bei der ägyptischen Kröte (*Bufo regularis*) Adenokarzinome des Ileum, maligne Hepatome und Nierentumoren beobachtet.

Bedingungen für die organspezifische Tumorinduktion. El-Mofty et al (1980) verabreichen 98 ägyptischen Kröten über fünf Monate hinweg 10 mg Farn pro 50 g Körpergewicht p.o. pro Woche. Nach zwei bis fünf Monaten haben sich in sieben Tieren Adenokarzinome des Ileums, in 16 Tieren maligne Hepatome und in sechs Kröten sekundäre Nierentumoren als Metastasen der Hepatome gebildet.

Auffällig ist die kurze Zeit der Tumorentstehung (zwei bis fünf Monate) im Vergleich zu anderen Species (ein bis zwei Jahre) und die geringe Dosis.

Mensch

Obwohl epidemiologische Beobachtungen den Adlerfarn - als potentielle Quelle kanzerogener Stoffe - mit dem regionalen Auftreten hoher Magen-, Schlund- und Colorectal-tumorraten beim Menschen in Verbindung bringen, ist die Beweiskette nicht geschlossen (Evans 1976a; Hirono et al 1970, Hirono et al 1972; Jarrett 1978, 1980, 1982; Jarrett et al 1978a, 1978b; u. a. m.).

Evans et al (1982a) überschreibt deshalb auch den Absatz, der sich mit dem Problem 'Mensch und Adlerfarn' befaßt, mit dem Titel: "The Possible Hazard to Human Health".

Schlußfolgerung

Das vorstehend berichtete Vorkommen von Tumoren zeigt, daß viele Species betroffen sind und daß die befallenen Organe je nach Tierart wechseln (Pamukcu 1974a).

4.1.4.2 Ursache der Tumorinduktion

Studien über den kanzerogenen Inhaltsstoff (bzw. -stoffe) des Adlerfarnes haben bis heute keinen Erfolg gezeitigt (Hirono et al 1982; Hosaka et al 1983). Weitere Untersuchungen sind deshalb nötig und werden durchgeführt (Evans et al 1982a).

4.2 Vergiftungsbild beim Wiederkäuer

Insbesondere beim Rind wird durch den Adlerfarn ein Vergiftungsbild ausgelöst, das durch Tumorbildung, Knochenmark- und Blutschädigung sowie eine Schädigung der epithelialen Wechselgewebe gekennzeichnet ist.

4.2.1 Rind

4.2.1.1 Tumorinduktion

Harnblasentumoren

Geschichte und Allgemeines. Das Krankheitsbild der Haematuria vesicalis bovis chronica ist in vielen Ländern bekannt (Bretzinger 1957; Heeschen 1959; Pamukcu 1955); es wird in Deutschland schon 1890 von Arnold erwähnt

(Bretzinger 1957). Detaillierte Beschreibungen zur Klinik, Pathologie, Histologie, Verbreitung, zum Vorkommen und zum epizootischen Verhalten lagen vor, ehe die Ursache der Erkrankung eruiert war (Bretzinger 1957; Heeschen 1959; Pamukcu 1955).

Rosenberger (1971) charakterisiert die Erkrankung, die bei Rindern, Büffeln, Schafen und Hirschen vorkommt, mit der Ausscheidung blutigen Harns, die sich mit Unterbrechungen über Wochen, Monate, ja sogar Jahre erstrecken kann. Die Ursache sind verschieden große Blutungen aus der Blasenschleimhaut, und in fortgeschrittenen Fällen finden sich tumoröse Prozesse unterschiedlicher Größe in der Harnblasenwand. Ein schleichender Verlauf, mit zeitweiliger Besserung und folgender Verschlechterung - je nach dem Ausmaß der Blutungen aus der Blase - ist für die Erkrankung typisch.

Neben anderen möglichen Ursachen wurde häufig der Adlerfarn als alleiniger oder mitbeteiligter Faktor genannt (Bretzinger 1957; Götze 1942; Heeschen 1959; Pamukcu 1955). Seitdem von Rosenberger und Heeschen (1960) beschrieben wurde, daß das Krankheitsbild der Haematuria vesicalis bovis chronica durch die längere Verfütterung gewisser Mengen Adlerfarns auslösbar ist, wurden die Ergebnisse ihres Versuches wiederholt bestätigt (Maeda 1978; Mueller et al 1975; Pamukcu et al 1967; Rosenberger 1965; Sofrenović et al 1965; u. a.). Andere Autoren können bei Fütterungsversuchen die Ergebnisse von Rosenberger und Heeschen (1960) jedoch nicht bestätigen. So findet Dilmen (1961) keinen Zusammenhang zwischen der Haematuria vesicalis bovis chronica und der Fütterung von Adlerfarn. Vergleicht man das Fütterungsregime von Dilmen (1961) und Rosenberger und Heeschen (1960), so liegt auf der Hand, daß die Farnmengen, mit denen Dilmen (1961) seine Tiere füttert, zu gering sind

und der Versuch zu früh beendet wird. Manche Wissenschaftler betrachten die Beweisführung als nicht schlüssig und geben anderen Theorien den Vorzug bei der Erklärung der Haematuria vesicalis bovis chronica (Dietrich et al 1978). Sie sehen den Ursprung in einem komplexen alimentären Mangelgeschehen der betroffenen Tiere.

Im allgemeinen ist jedoch der Kausalzusammenhang akzeptiert, was sich in der Aussage von Evans (1976a) spiegelt, die in den Untersuchungen von Rosenberger und Heeschen (1960) den ersten Beweis dafür sieht, daß im Adlerfarn ein Kanzerogen enthalten ist. Rajendran et al (1983) bestätigen erneut, daß durch die Fütterung von Adlerfarn das klinische und histologische Bild der Haematuria vesicalis bovis chronica reproduzierbar hervorgerufen werden kann.

Klinik. In ausgeprägten Fällen ist die klinische Diagnose leicht zu stellen. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist ungestört, roter Harn wird ausgeschieden. Der Urin ist trüb und deckfarben, was die Anwesenheit von Blut bzw. Erythrozyten anzeigt. Stehenlassen oder Zentrifugieren klärt den Harn auf: die Erythrozyten sedimentieren. Der makroskopischen Ausscheidung von Blut geht eine Phase der "Mikrohaematurie" voraus, in der der Harn grobsinnlich normales Aussehen aufweist, Erythrozyten aber mikroskopisch gefunden werden. Bei rectaler Untersuchung können nur schwerwiegende Veränderungen der Harnblase festgestellt werden. Führt man eine Zystoskopie durch, so sind die Tumorbildung und die ca. stecknadelkopfgroßen Blutungsherde sichtbar (Rosenberger 1971).

Pathologie. Pathologisch-anatomisch sind außer der Blutarmut und Abmagerung nur die Veränderungen an der Harnblase festzustellen. Es handelt sich um punktförmige bis kleinflächige Blutungsherde von roter bis schwärzlicher Farbe und/oder erbsen- bis haselnußgroßen Schleimhautwucherungen.

Betrachtet man das veränderte Blasengewebe mikroskopisch, so ergibt sich folgendes histologische Bild: endotheliale Kapillarektasien und angiomatöse Kavernisation mit der Neigung sarkomatös zu entarten; in fortgeschrittenen Fällen papillomatöse Epithelproliferation verschiedenen Vaskularisationsgrades. Die Sarkome tendieren zur bösartigen, kanzerogenen Infiltration aller Schichten der Blasenwand. Metastasenbildung im Beckenlymphknoten und anderen Organen sind die Ausnahme (Rosenberger 1971).

Hämatologie. Hämatologisch ergibt sich nach Ausmaß des Blutverlustes ein Rückgang der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes. Eine Thrombo- und Leukopenie ohne Verschiebungen im Differentialblutbild ist bei fortgeschrittenen Fällen in mäßiger bis leichter Ausprägung feststellbar. Die Blutgerinnung ist normal.

Dosis. Aussagen über die auslösende Dosis zur experimentellen Erzeugung der Haematuria vesicalis bovis chronica lassen sich bei dem protrahiert verlaufenden Geschehen nur schwer machen. Im folgenden werden die Fütterungsregimes angegeben, die Rosenberger und Heeschen (1960) und Pamukcu et al (1967) verwenden.

Rosenberger und Heeschen (1960) füttern fünf erwachsenen Rindern und einem Jungrind von Mai bis November 2 bis 3 kg frischen Farn pro Tier und Tag, im Winter und Frühjahr je Tier und Tag ca. 1,7 kg Farnheu. Nach 13 Monaten tritt als erstes bei dem Jungrind Haematurie auf. Nach 15 Monaten zeigen alle im Versuch stehenden Tiere Makrohaematurie.

Pamukcu et al (1967) geben eine gestaffelte Dosierung an: sieben Tieren verfüttern sie 600 g getrocknetes Farnheu im Winter und 1000 g frischen gehäckselten Farn im Sommer (Gruppe I). Vier Tieren verabreichen sie 500 g getrockneten Farn im Winter und 600 g im Sommer als frischen Farn (Gruppe II). Vier Tiere bekommen 400 g Farnheu im Winter und 500 g im Sommer als frischen Farn zu fressen (Gruppe III). Drei Tieren wird 300 g Farnheu im Winter und 400 g frischer Farn

im Sommer vorgelegt (Gruppe IV). Die Tiere sind 1,5 bis vier Jahre alt und 100 bis 150 kg schwer. In Gruppe I zeigt sich bei vier von sieben Tieren Haematurie, in Gruppe II bei drei von vier Tieren und in den Gruppen III und IV bei jedem Tier. Bei einem Tier aus Gruppe I tritt bereits nach 67 Tagen Farnfütterung Mikrohaematurie auf. Pamukcu et al (1967) weisen in ihrer Veröffentlichung auf die großen individuellen Schwankungen in der Toleranz des Adlerfarngiftes hin.

Ursache. Die toxische Komponente im Adlerfarn ist nach Meinung von Rosenberger (1971) identisch mit dem von Evans (1964) postulierten "aplastic anaemia factor". Dieser Faktor soll nach Auffassung von Rosenberger beim Rind eine Knochenmarksschädigung mit terminaler haemorrhagischer Diathese hervorrufen und die örtlichen tumorösen Veränderungen in der Harnblasenschleimhaut verursachen, also die Haematuria vesicalis bovis chronica hervorrufen. Weder das Kanzerogen noch das Knochenmarksgift ist bis heute isoliert.

Tumoren des oberen Verdauungstraktes.

Döbereiner et al (1967) kommen durch epidemiologische Studien über die Haematuria vesicalis bovis chronica in Brasilien zu dem Schluß, daß das Vorkommen von Tumoren im oberen Verdauungstrakt beim Rind einen Teil des Krankheitsbildes darstellt, welches durch die langfristige Aufnahme von Adlerfarn erzeugt wird, also eine Folge seiner kanzerogenen Eigenschaft ist. Sie beschreiben epidermoide Karzine von keratinisierendem Typ des Pharynx, des Oesophagus und des Pansens. Die Tumoren finden sich teils in Verbindung mit den bekannten Harnblasenveränderungen bei der Haematuria vesicalis bovis chronica. Die Autoren betrachten die Tumoren des oberen Verdauungstraktes als späte Manifestation des tumorösen Geschehens, in Abhängigkeit von Dauer und Menge der Adlerfarnaufnahme.

Tokarnia et al (1969) bestätigen die Ergebnisse von Döber-einer et al (1967) in einer ähnlichen Untersuchung von 44 Rindern im Staate Santa Catarina in Brasilien. Bei zwei Tieren stellen sie außerdem Metastasen in den inneren Organen fest und beobachten bei Tumoren des oberen Verdauungstraktes zweier Tiere histologisch Riesenzellbildung. Auch Neto et al (1975) betrachten den Adlerfarn als ursächlich für die Entstehung der Tumoren des oberen Verdauungstraktes. Sie stützen sich auf den Vergleich der Epidemiologie, die Klinik sowie makroskopische und mikroskopische Befunde bei der Haematuria vesicalis bovis chronica.

Pirie (1973) beschreibt das Vorkommen von squamösen Karzinomen im oberen Verdauungstrakt bei Rindern in Großbritannien und verweist darauf, daß dies beim Rind einen ausgesprochen ungewöhnlichen Befund darstellt. Er beschreibt bei sechs Rindern Tumoren und deren Sitz. Ein Tier hat ein squamöses Karzinom am Zungengrund, kombiniert mit einem squamösen Karzinom der Speiseröhre und einem Haemangiom in der Harnblase. Vier Tiere haben ein squamöses Karzinom des Oesophagus, ein anderes eine solche Geschwulst im Pharynxbereich. Fünf Tiere hatten mit Sicherheit Zugang zu Adlerfarn und alle stammen aus bergigem Gebiet. Pirie (1973) hält es für sehr wahrscheinlich, daß die Aufnahme von Adlerfarn ursächlich an der Entstehung der Tumoren beteiligt ist.

In diesem Zusammenhang soll noch auf die Veröffentlichungen von Jarrett (1978) und Jarrett et al (1978a, 1978b) hingewiesen werden. In ihren drei Arbeiten beschreiben die Autoren Sitz, Häufigkeit, Multiplizität und Malignität von Tumoren des Verdauungstraktes bei Rindern aus dem Schottischen Hochland und dem Norden Englands. Sie beobachten squamöse Karzinome und Papillome des oberen Verdauungstraktes, und Adenome und Adenokarzinome des Darmes. Die Lokalisation beschränkt sich auf folgende Stellen: seitlicher Zungenrücken,

weicher Gaumen und Oropharynx, Oesophagus, "oesophageal groove" (Schlundrinne) und gewisse Anteile des Pansens. Metastasen sind häufig und oft ist eine Kombination mit Darm- oder Blasentumoren gegeben. Des öfteren wird histologisch die Transformation von Papillomen zu Karzinomen belegt.

Der Virusnachweis im Tumorgewebe gelingt bereits 1978, die Identifikation wird von Campo et al (1980) veröffentlicht. Es handelt sich um ein eigenständiges bovines alimentäres Papillomavirus.

Auf Grund der epidemiologischen Überlegungen wird schon 1978 der Adlerfarn als Ursache, oder zumindest als unterstützender Faktor in Betracht gezogen; ihm wird sozusagen die Funktion eines Promotors oder Cokanzerogens zugewiesen. Dies stellt Jarrett (1980) deutlich heraus und verweist auf eine potentiell bestehende Gefahr für den Menschen (z. B. über das Trinkwasser, das aus Farn eluiertes Gift enthält, oder über die Trinkmilch), zumal Schottland einen hohen Anteil an Colorectal-Karzinomen beim Menschen aufweist.

Jarrett (1982) stellt dieses Problem klar und übersichtlich dar, kann aber auf keine Veröffentlichung verweisen, die die kanzerogene Potenz des Adlerfarns in einem Fütterungsversuch belegt.

4.2.1.2 Knochenmark- und Blutschädigung

In der Literatur wird das Krankheitsbild, welches beim Rind durch die Verfütterung hoher Dosen (ca. 1 kg Trockensubstanz pro Tag) an Adlerfarn über einen kurzen Zeitraum (ca. ein Monat) ausgelöst wird, mit der Bezeichnung "Acute Cattle Bracken Poisoning", also "Akute Adlerfarnvergiftung des Rindes" belegt. Nach dem Auftreten der klinischen Symptome ist der Verlauf zwar als akut zu bezeichnen, die Vergiftung selbst ist jedoch chronischer bis subchronischer Natur.

Zum besseren Verständnis soll an dieser Stelle ein Überblick über Geschichte, Klinik, Verlauf und nötige Dosierung gegeben werden.

Geschichte. Die ersten Beschreibungen dieser Form der Adlerfarnvergiftung beim Rind stammen von Penberthy (1893) und Storrar (1893). Schon 1894 erzeugt Almond die Vergiftung experimentell.

Ausführliche Beschreibungen von Feldausschüben der Vergiftung finden sich bei Evans et al (1954c) und Evans et al (1958a).

Klinik. Es wird nach klinischen Gesichtspunkten eine enterische Verlaufsform von der laryngealen Verlaufsform unterschieden. Die enterische Verlaufsform tritt beim erwachsenen Rind und beim Kalb auf. Die laryngeale Form ist auf das Kalb beschränkt.

Die enterische Form ist durch einen ausgeprägten Gewichtsverlust, Anorexie und Abgeschlagenheit gekennzeichnet. Petechiale Haemorrhagien in den Schleimhäuten der Nase, Vulva und in den Conjunctiven sind deutlich sichtbar. Blutiger bis wässriger Nasenausfluß, Enteritis mit vielen Blutgerinnseln im Kot, Blutungen im Verdauungs- und Genitaltrakt und eine eventuell auftretende Haematurie runden das Bild ab.

Die Herzfrequenz sinkt von 60 bis 70 Schlägen pro Minute auf 40 bis 50 pro Minute.

Terminal steigt die Körpertemperatur auf 41,7 ° bis 42,8 °C. Der Fieberanstieg kann einen biphasischen Verlauf aufweisen. Ein Anstieg der Herzfrequenz ist in dieser Phase zu beobachten.

In der akuten Phase treten die erwähnten petechialen Blutungen auf.

Die Tiere sterben wenige Tage nach dem Auftreten der klinischen Symptome (Evans et al 1954a, 1954b, 1982a; Naftalin und Cushnie 1954a, 1954b).

Yoshioka (1973) weist auf das klinisch erkennbar anämische Aussehen, Blutungen in der Haut, und eine mehr oder weniger ausgeprägte Hinterhandschwäche hin. In der Fieberphase stellt er Herzfunktionsstörungen fest. Leerkaugen und Pansenstillstand beobachtet Kitahara (1974).

Beim Kalb sind die klinischen Symptome denen des erwachsenen Rindes ähnlich, vorausgesetzt sie leben lange genug (Naftalin und Cushnie 1954b).

Die laryngeale Form geht mit Abgeschlagenheit, Lustlosigkeit, Kachexie und Atembeschwerden einher. Die Tiere zeigen Schwierigkeiten beim Brüllen, exzessiven Nasen- und Maulausfluß, ausgeprägte Kehlgangsödeme und Fieber, das in der Endphase stets sehr hoch ist. Äußere Anzeichen von Blutungen fehlen, bei der Sektion können sich aber petechiale Blutungen zeigen (Evans et al 1954a, 1954b, Evans et al 1982a).

Verlauf und Dosierung. Verständlicherweise schwanken die Angaben zum Fütterungsregime zur experimentellen Auslösung der Adlerfarnvergiftung erheblich, je nachdem ob frische oder getrocknete Farnwedel, Rhizome oder Extrakte bzw. Rückstände des Adlerfarnes verabreicht werden und zu welcher Zeit die Pflanze geerntet wird. Es ist bemerkenswert, daß auch durch die Aufnahme von abgestorbenen Farnwedeln eine Adlerfarnvergiftung entstehen kann (Brough 1963).

Die Erkrankung hat kumulativen Charakter, d. h. das Tier frißt grüne Wedel oder Rhizome (ca. 1 kg Trockensubstanz pro Tag oder weniger, je nach Toxizität des Farnes) über zwei bis vier Wochen hinweg, bevor die klinischen Symptome auftreten. Dies ist gewöhnlich binnen ein bis zwei Monaten der Fall. Die Mortalität ist hoch; der Tod tritt wenige Tage nach dem Auftreten der klinischen Symptome ein (Evans et al 1982a).

Bei Kälbern im Alter von sechs Monaten können Evans et al (1954b) binnen 35 bis 50 Tagen und einem Gesamtverzehr von 95,3 kg bis 152,4 kg getrocknetem Adlerfarn die Vergiftungssymptome reproduzieren.

Naftalin und Cushnie (1956) verfüttern frischen, getrockneten und bedampften Farn in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen, und lösen bei drei bis fünf Monate alten Tieren bei einer Fütterung ad libitum binnen 10 bis 30 Tagen das Vergiftungsbild aus. Die Kälber fressen bei getrocknetem Farn 1,3 kg pro Tag, bei frischem Farn 3,9 bis 7,9 kg pro Tag, bei getrocknetem und dann bedampften Farn 1,4 kg pro Tag, und 6,1 bis 9,1 kg bei frischem und dann bedampften Farn.

Ein Ethanolextrakt aus 2 kg Farn über 40 bis 45 Tage täglich verabreicht, erweist sich als ebenso wirkungsvoll wie der verfütterte Rückstand (49 Tage lang verfüttert). In der neunten Versuchswoche zeigt sich das typische Vergiftungsbild (Evans et al 1958b).

Die Toxizität des Farnrhizompulvers belegen Evans et al (1961). Ein vier Monate altes Kalb (90,7 kg Körpergewicht) erhält täglich 0,5 kg einer mit 66 % Rhizompulver versetzten Diät. Nach 25 Tagen treten die Veränderungen des Blutbildes auf und nach 33 Tagen stirbt es. Die lethale Dosis beträgt bei dem Rhizompulver demnach 0,33 kg pro Tag über 25 Tage verabreicht, also im Ganzen 8,25 kg.

Gregorović et al (1962) machen sehr detaillierte Angaben zu ihrem Fütterungsversuch: Um ein Kalb zu töten sind 50 % getrockneter Adlerfarn in der Ration binnen 60 und 66 Tagen bei einem Gesamtverzehr von 54,5 und 62,5 kg hinreichend. Bei 30 %iger Adlerfarnration tritt nach der Aufnahme von 51,1 kg nach 71 Tagen der Tod ein. Bei 20 % zeigen sich zwar typische Veränderungen des Blutbildes, die Kälber überleben jedoch 20 Wochen Farnfütterung.

Kitahara (1974) füttert drei 90 bis 120 Tage alte Kälber über 18, 19 und 21 Tage hinweg mit frischem Adlerfarn. Der Gesamtverzehr beträgt 30,5, 44,4 und 80,7 kg. Am 20., 24. und 31. Tag setzt jeweils die febrile Phase ein und zwei bis drei Tage danach verenden die Tiere. Bei sieben Monate alten Kälbern löst Yamane et al (1975a) mit 2 kg frischen Farnwedeln pro Tag binnen 31, 55 und 57 Tagen das praemortale Fieber aus.

Naftalin und Cushnie (1954b) beschreiben Versuche mit sechs Kälbern im Alter zwischen 62 und 105 Tagen, die eine Ration aus frischem und getrocknetem Farn verabreicht bekommen. Von den Kälbern werden 0,9 und 5,1 kg frischer und 0,7 und 1,2 kg getrockneter Farn je Tier und Tag verzehrt. Das Körpergewicht bei Versuchsbeginn liegt zwischen 63,1 und 82,6 kg. Die Bradykardie tritt nach zehn Tagen Farnfütterung auf. Zwischen 29. und 37. Tag der Farnfütterung wird das typische Krankheitsbild beobachtet. Die Tiere sterben zwischen dem 30. und 38. Versuchstag oder werden zu Untersuchungszwecken getötet.

Naftalin und Cushnie (1954b) stellen fest, daß Verlauf und Symptomatik beim Kalb den Verhältnissen beim erwachsenen Rind entsprechen, wenn das Kalb lange genug überlebt.

Naftalin und Cushnie (1954a) beschreiben einen Versuch mit 16 Ayrshire Färsen (vier Kontrolltiere), die eine Diät mit 60 % Adlerfarn verabreicht bekommen. Bei allen 12 Tieren, ob mit oder ohne Supplementation des Vitamin-B-Komplexes, tritt nach 32 bis 86 Tagen der praemortale Temperaturanstieg auf. Der Futterverzehr liegt dabei zwischen 22,7 und 31,8 kg pro Woche zu Beginn und 36,3 bis 40,8 kg nach neun Wochen des Versuches. Die Bradykardie wird nach zehn Tagen Farnfütterung beobachtet.

Die akute Phase (hohe Körpertemperatur) dauert zwischen drei und acht Tagen. Nach 38 bis 92 Tagen verenden die Tiere.

Evans et al (1954a) lösen bei zwei Versuchen mit erwachsenen Rindern binnen 56 bis 70 Tagen (63 bis 73) das Krankheitsbild aus. Insgesamt nehmen die Tiere 136,1 bis 190,1 kg (210,5 bis 273,9 kg) Adlerfarnheu einer Juniernte auf. Dies entspricht einer Tagesaufnahme von ca. 3,8 kg Farnheu. 1958a erhalten Evans et al mit einem täglichen Heiß-Wasser-Extrakt aus 4 kg frischem Farn nach 19 Tagen haemorrhagische Veränderungen; der Todeseintritt erfolgt am 23. Tag.

Heath und Wood (1958) geben bei 50 % Farnheu in der Ration eine 36tägige Fütterungsdauer (Gesamtverzehr 40,3 kg) und das Auftreten des klinischen Bildes nach 38 Tagen an. Bei 70 % Farnheu, 36 tägiger Fütterung und einem Gesamtverzehr von 38,9 kg beobachten sie am 37. Tag klinische Symptome. Wird 40 % Farnheu in der Ration gefüttert, stellen sie nach 18tägiger Fütterung und einem Verzehr von 21,7 kg einen markanten Thrombozytenabfall fest.

Nach Yamane et al (1975c) ist 1 % des Körpergewichtes an frischem Farn in der Ration nötig um das Krankheitsbild auszulösen.

Zusammenfassend sei auf die Angaben von Evans et al (1982b) und Rosenberger (1978) verwiesen. Erstere geben eine Dosis von ca. 1 kg (oder weniger, je nach Toxizität des Farnes) getrocknetem Adlerfarn pro Tag in der Ration über zwei bis vier Wochen hinweg als hinreichend an, um innerhalb von einem bis zwei Monaten das Krankheitsbild auszulösen. Rosenberger (1978) empfiehlt die Fütterung einer mindestens 30 %igen Farndiät über einen bis drei Monate. In diesem Zeitraum haben die Tiere dann ungefähr eine Farnmenge aufgenommen, die ihrem eigenen Körpergewicht entspricht.

Genauere Angaben zur Toxizität und Dosierung sind deshalb nicht möglich, weil der bzw. die Stoffe, welche die Vergiftungssymptome beim Rind auslösen, noch nicht angegeben werden können (Evans et al 1982a; Hosaka et al 1983).

Gregorović et al (1962) geben das Verhältnis von laryngealer zu enteraler Form beim Kalb aufgrund eines Feldausbruches mit 60 : 40 an. Die Kälber im anschließenden Fütterungsversuch zeigen allerdings alle die enterische Form.

Sie beobachten Todesfälle zwei bis drei Wochen nach Abschluß der Farnaufnahme. Die Tiere erscheinen klinisch gesund und zeigen nur haematologische Veränderungen. Gregorović et al (1962) sehen damit das kumulative Verhalten des giftigen Agens bestätigt.

Rosenberger (1978) führt noch sechs Wochen nach dem Absetzen des Adlerfarnes Todesfälle auf die kumulative Wirkung dieses Giftes zurück.

Die Morbiditätsrate geben Gregorović et al (1962) mit 49,4 %, die Mortalitätsrate mit 81,25 % an. Tunkl et al (1962) berichten von einer 11,6 %igen Morbidität und einer Mortalität von 80 %.

Prognose. Nach Einsetzen der haemorrhagischen Diathese ist die Prognose ungünstig zu stellen. 80 % der Tiere sterben innerhalb von drei bis acht Tagen an den Folgen einer zunehmenden Anämie und Kreislaufschwäche, obwohl eine adäquate Therapie eingeleitet wird (Rosenberger 1978).

Evans et al (1982b) betonen, daß der Ausgang der Erkrankung bei jedem einzelnen Tier vom Ausmaß der Knochenmarksschädigung abhängig ist. Diese wird von der Farntoxizität und der aufgenommenen Farnmenge bestimmt. Sinkt die Zahl der Leukozyten im Blut unter $2000/\text{mm}^3$ und die Zahl der Thrombozyten unter $100\,000/\text{mm}^3$, dann stirbt das Tier mit großer Wahrscheinlichkeit. Tiere mit den akuten Symptomen erholen sich nie (Evans et al 1954a).

Sektionsbefund. Bei der Sektion werden Blutungen in der Unterhaut, den Fascien, den Muskeln, den serösen Häuten und Überzügen, der Subserosa, den mukösen Oberflächen und der Submukosa gefunden (Naftalin und Cushnie 1954a, 1954b).

Evans et al (1951a) erwähnen Haemorrhagien im Nervensystem. Naftalin und Cushnie (1954a) finden Blutungen in den serösen Überzügen nahezu aller inneren Organe sowie der Dura- und Pia-Mater, nicht jedoch im Gehirn selbst.

Extensive Blutungen treten in den Geweben des Körpers, wie Verdauungstrakt, Milz, Gallenblase, Herz, Lunge, Niere u. a. auf (Evans et al 1954a, 1961).

Als Todesursache sind die starken inneren Blutungen anzusehen (Naftalin und Cushnie 1954a), die zum Herzversagen führen (Naftalin und Cushnie 1954b).

Das Knochenmark ist blaß und deutlich an Zellen verarmt. Nur noch vereinzelt werden Zellinseln gefunden (Sternalmark). Im Stroma finden sich viele geringfügige Blutungen. Die Megakaryozyten fehlen vollständig. Es liegt eine Aplasie des Knochenmarks mit ausgesprochenem ödematösem Charakter vor. Einzelne Zellinseln werden beobachtet (Naftalin und Cushnie 1954a, 1954b). Bei der Untersuchung des Knochenmarkes ist dessen kolloidale Degeneration im Sinne einer Panmyelopathie zu beobachten (Yoshioka et al 1973).

Histologisch ist eine Verminderung des Gesamtzellgehaltes festzustellen, die ihre Ursache in der Hypoplasie des myeloiden Knochenmarkanteiles hat. In den Ausstrichen sind keine Megakaryozyten mehr zu finden. In der Endphase der Vergiftung ist auch die erythrozytäre Reihe betroffen. Es findet sich also eine Aplasie der granulozytären und thrombozytären Zellbildungsreihe (Evans et al 1954b). Naftalin und Cushnie (1956) beobachten eine starke relative Abnahme der "mittleren" und "späten" Normoblasten. In der Spätphase der Vergiftung ist ein Übergewicht der polymorphkernigen Leukozyten im Knochenmark festzustellen. Schon zehn Tage nach Beginn der Farnfütterung läßt sich bei geeigneter Versuchsanordnung ein verminderter Zellgehalt des Knochenmarks erkennen. Alle Zellreihen des haematopoietischen Systems sind hiervon betroffen

(Naftalin und Cushnie 1956). Bei der Verlaufskontrolle der Knochenmarksschädigung wird zwischenzeitlich eine vermeintliche Erhöhung und Regeneration des Knochenmarkes beobachtet (Naftalin und Cushnie 1956). Die Anzahl der Lymphozyten und Plasmazellen steigt am Ende der Vergiftung an, während eine starke Abnahme der Thrombozyten und Granulozyten festzustellen ist (Kitahara 1974).

Das Farngift hemmt die Mitose im Knochenmarksgewebe und eventuell auch im epithelialen Gewebe sowie im Bindegewebe (Austin 1964; Evans 1964; Evans et al 1958a). Dies führt zu einer Knochenmarksschädigung vom aplastischen Typ, wobei die Zellteilung vor allem auf der Stufe der Blastzellbildung nicht physiologisch verläuft (Austin 1964).

Inui et al (1974) sprechen bei der Beschreibung des Knochenmarkes von einer Panmyelophthise.

Hämatologie

Evans et al (1951a) führen als Blutbefunde Leukopenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie an. Dies bestätigen auch Naftalin und Cushnie (1954a). Erste Anzeichen der Vergiftung im Blutbild treten beim Kalb dosisabhängig nach 14 bis 21 Tagen auf. Erkennbar ist dies an dem Absinken der Leukozyten in der zweiten bis dritten Woche. In der dritten bis fünften Woche kommt eine Thrombozytopenie hinzu. Die Knochenmarksschädigung hat demnach schon vorher stattgefunden. Die Zahl der Erythrozyten und der Hämoglobingehalt des Blutes ist während der gesamten Versuchsdauer normal bis erhöht (Naftalin und Cushnie 1954b).

Das Absinken der Leukozyten im Blut vor dem Auftreten der klinischen Symptome (haemorrhagische Diathese, Fieberanstieg etc.) und der Abfall der Erythrozyten in der Endphase der Erkrankung ist bemerkenswert (Evans et al 1954a; Kitahara 1974).

Es liegt eine ausgeprägte Thrombozytopenie vor (Evans et al 1954c). Der Verlauf der auftretenden Agranulozytose

hat biphasischen Charakter, wobei eine Erholungsphase der Granulozytenwerte im Blut beobachtet wird. Dieser folgt der endgültigen Granulozytenabfall (Evans et al 1954b).

Die Erythrozytenzahlen, Hämoglobinwerte und der Hämatokritwert steigen in der Anfangsphase der Erkrankung leicht an, um erst in der Phase der exzessiven Blutungen abzufallen (Heath und Wood 1958; Naftalin und Cushnie 1956).

Demgegenüber betonen Gregorović et al (1962), daß die Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes des Blutes nicht auf die haemaorrhagische Krankheitsphase der Vergiftung beschränkt ist, sondern zeitlich verzögert dem Abfall der anderen Blutbestandteile parallel läuft.

Das Differentialblutbild zeigt, daß zuerst die granulozytären Elemente des Blutes betroffen sind (Granulozytopenie, Agranulozytose) und die Lymphozyten erst im weiteren Verlauf abnehmen (Evans et al 1954a). Dies bestätigen auch Gorišek und Maržan (1965), die die Blutveränderungen als eine Leukozytopenie, relative Granulozytopenie kombiniert mit einer relativen Lymphozytose beschreiben. Diese Lymphozytose bestätigt Kitahara (1974), der zusätzlich eine Anisozytose beobachtet.

4.2.1.3 Schädigung von Weichselgeweben

Ein Gewebe des Organismus mit schneller physiologischer Proliferation - das Knochenmark - ist bereits besprochen.

Pathologie. Die Schleimhäute verschiedener Organe des Körpers zeigen ulcerative Veränderungen, insbesondere die Nasen- und Dünndarmschleimhaut sowie die Mukosa des übrigen Verdauungstraktes. Dies führt zur Atrophie aller Schichten des Dünndarmes (Evans et al 1954a; Kitahara 1974; Naftalin und Cushnie 1954a; Pamukcu et al 1967; Yoshioka et al 1973).

Mason (1965) beschreibt eine starke Schädigung der Darmschleimhaut. Diese besteht aus dem Verlust des Epithelzusammenhanges, Zottendegeneration, Fehlen von Becherzellen und dem Vorhandensein weniger Mitosen.

Beim Kalb sind die Ulcera des Darmes weniger stark ausgeprägt als beim Rind (Naftalin und Cushnie 1954b).

Die Lunge ist ödematisiert. Weitere Ödeme finden sich in den Magenwänden, im Pfortaderbereich, in der Harnblase (Naftalin und Cushnie 1954a) und in der Subkutis (Kitahara 1974). Degenerative Veränderungen des Harnblasenepithels gehören zum patho-histologischen Bild (Naftalin und Cushnie 1954a).

Kitahara (1974) beschreibt atrophische Veränderungen der Milz wie sie auch von Gorišek und Maržan (1965) gesehen werden. Die Milz ist degenerativ verändert, wobei die Follikel und Lymphozyten vollständig verschwunden sind. Die Lymphknoten sind vergrößert, obwohl die Follikel und Lymphozyten fast komplett fehlen (Gorišek und Maržan 1965; Kitahara 1974; Tokarnia et al 1967; Yoshioka et al 1973).

Eine milde Degeneration der Gefäßwände, die Aktivierung des retikuloendothelialen Systems, Lymphknotennekrose und Nekrose der Lymphfollikel der Milz sind histologisch erkennbar (Inui et al 1974).

Kitahara (1974) beobachtet im mikroskopischen Bild die Hypoplasie bzw. den Stillstand der Spermatogenese, Degeneration und Ruptur der Gefäßwände, Karyolyse der Retikulozyten des Thymus, Degeneration und Nekrose der Follikel der Thyreoidea, Atrophie und Karyolyse der Langerhans'schen Inselzellen des Pankreas sowie Degeneration der Nerven- und Gliazellen im Gehirn. Auffällig ist eine Störung der Bindegewebszellen der Arteriolenwände in der postmitotischen Reparaturphase. Es sind insbesondere Zellen mit schneller physiologischer Proliferation von der Giftwirkung des Adlerfarnes betroffen und geben qualitative Hinweise auf ein "Mitosegift" (Kitahara 1974).

Evans et al (1958a) formulieren schon 1958 wie folgt: "The toxic agent causing cattle bracken poisoning seems to function by arresting mitosis in the bone marrow and probably in epithelial and connective tissue."

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei trächtigen Kühen eine Vergiftung des Kalbes im Mutterleib möglich ist. Es besteht die Möglichkeit, daß das Kalb intrauterin abstirbt oder nach der Geburt binnen kurzer Zeit an den typischen Vergiftungsbildern zugrunde geht (Brough 1963; Evans et al 1958a).

Es ist also zu berücksichtigen, daß durch die Adlerfarnvergiftung Aborte verursacht werden können (Austin 1964).

Ergebnis. Die aufgeführten Befunde legen die Vermutung nahe, daß das Bild der haemorrhagischen Diathese nicht nur der Thrombozytopenie als Folge der Knochenmarksschädigung zuzuordnen ist. Es ist wahrscheinlich, daß beim erwachsenen Rind beide besprochenen Schädigungsmodalitäten (4.2.1.2/4.2.1.3) für das Auftreten der klinischen Symptome verantwortlich sind.

Bei der laryngealen Form des Kalbes (Ödeme, Atembeschwerden, fehlende Petechien, usw.) erscheint es zutreffend, daß die Schädigung der epithelialen Wechselgewebe und Endothelien (Ödembildung durch gesteigerte Gefäßpermeabilität) die pathogenetisch ausschlaggebende Ursache ist.

4.2.1.4 Sonstige Befunde

Leberschädigung. Naftalin und Cushnie (1954a) verweisen auf Schäden des Lebergewebes. Die Leber weist zentrilobuläre Nekrosen, Areale fettiger Degeneration sowie hämorrhagische und ischämische Infarkte auf. Auch Kitahara (1974) spricht von Lebernekrosen.

Bei allen Kälbern, die im Versuch stehen, stellen Gorišek und Maržan (1965) eine Leberschädigung fest. Die Läppchen sind atrophiert und zentrilobulär ist eine Dissoziation der Leberzellen sichtbar. Die Hepatozyten selbst weisen degenerative Veränderungen bis hin zur Verfettung auf. Diese Befunde werden von verschiedenen Autoren bestätigt (Kitahara 1974; Tokarnia et al 1967; Yoshioka et al 1973).

Herzschädigung. Naftalin und Cushnie (1954b) stellen eine Rechtsherzdilatation und deutliche Zeichen einer Herzmuskeldegeneration beim Kalb fest.

Biochemische Befunde und Störungen im Gerinnungssystem. Die Blutungszeit ist bei normaler Gerinnungs- und Prothrombinzeit verlängert. Dies ist eng mit dem Auftreten der Thrombozytopenie und der haemorrhagischen Diathese korreliert. Es liegt eine Thrombasthenie vor.

Der Flüssigkeitsgehalt sich bildender Gerinnsel ist erhöht. Die Retraktion von Blutgerinnseln und Thromben ist hochgradig gestört (Gorišek und Maržan 1965). Die Kapillarfragilität ist gesteigert.

Die Blutungs- und Gerinnungsdefekte zeigen einen biphasischen Verlauf (Evans et al 1954a, 1954b; Naftalin und Cushnie 1954a).

Tunkl et al (1962) stellen eine erhöhte Gerinnungszeit fest. Gorišek und Maržan (1965) präzisieren dieses mit der Beobachtung, daß schon 25 Tage vor dem Tode die Blutgerinnungszeit verlängert ist und die Plasmagerinnungszeit zunimmt, was einer Abnahme der Prothrombinmenge im Plasma entspricht.

Heath und Wood (1958) beobachten einen erhöhten Fibrinogengehalt des Blutes in der Endphase der Erkrankung. Nach ihren Angaben ist die Thrombozytopenie die einzige Störung des Gerinnungssystems. Die sich im Laufe der Erkrankung vermindernde Thromboplastinbildung und die deutlich verzögerte Thrombinbildung ist ihrer Meinung nach eine Funktion der Thrombozytopenie.

Yoshioka et al (1973) stellen fest, daß die Retraktionsfähigkeit der Gerinnsel mit dem Anstieg des Fibrinogens im Blut deutlich sinkt. Die Fibrinogenkonzentration im Blut fällt nach ihren Beobachtungen graduell mit der Zeit der Farnfütterung ab und steigt wenige Tage vor dem terminalen Temperaturanstieg drastisch an (Yoshioka et al 1973).

Der erhöhte Blutfibrinogenspiegel wird von Evans und Howell (1962) bestätigt. Sie berichten von einem Anstieg des Blut-Heparin-Spiegels vier bis fünf Tage vor und während der Fieberphase. Mason (1965) bestätigt die erhöhten Heparinwerte. Die Erythrozytensedimentationsrate steigt in dem haemorrhagischen Abschnitt der Erkrankung (Evans und Howell 1962). Die Vermutung, daß aufgrund des gemeinsamen Speichers von Heparin und Histamin, der Mastzellen (Gewebe-mastzellen), eine Histaminkonzentrationserhöhung simultan mit der Erhöhung der Heparinwerte einhergehen müßte (Evans 1964; Evans und Howell 1962; Thomas 1963), wird von Mason (1965) im Versuch verifiziert.

Evans (1968) beschreibt die Ergebnisse anhand der Korrelation Mastzelle/Histamin/Heparin. Er stellt fest, daß in Zeiten, in denen geringe Blut-Leukozyten und Thrombozytenzahlen vorliegen, also auch in der terminalen Vergiftungsphase, die Gewebebiopsien der Unterhaut einen unstillbaren Anstieg der Mastzellzahl aufweisen. Dies kann mit dem zirkulierenden Heparin- und Histaminmengen im Blut in Verbindung gebracht werden. Bemerkenswert sind dabei die synchron auftretenden Veränderungen in der Gewebegrundsubstanz (Evans 1968).

Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Ansteigen der Fibrinogen- und Seromucoidkonzentration im Plasma und dem steilen Anstieg der Körpertemperatur. Dabei kommt es zu einer Erhöhung der Plasmaviskosität, die aus der Hyperfibrinogenämie resultiert (Howell und Evans 1967). Die Erhöhung der Fibrinogenwerte ist nicht auf einen Konzentrationsanstieg des Fibrinogens an sich zurückzuführen, sondern es handelt sich um ein höhermolekulares Eiweiß, das sich analytisch fibrinähnlich verhält, jedoch nicht gerinnungsfähig ist. Es liegt vielmehr ein Dimer des Fibrinogens, also ein Polymerisationsprodukt vor. Die Glykoprotein-

teinfraction des Plasmas ist ebenfalls erhöht, wenn sich das Tier in der akuten Phase der Erkrankung befindet (Howell und Evans 1967).

Einen Anstieg der Globulinkonzentration im Blut, kombiniert mit einem Absinken der Albuminkonzentration, verzeichnet Kitahara (1974). Dabei fällt das Albumin-Globulinverhältnis im Blut kontinuierlich, was auch Yoshioka et al (1973) ca. zwei Wochen vor dem terminalen Fieberanstieg beobachten. Sie verweisen dabei auf das Abfallen der Gesamtproteinfraction, das sie ebenso wie Evans et al (1954a) in der Endphase der Erkrankung feststellen.

Zu diesem Zeitpunkt, also beim Einsetzen der haemorrhagischen Diathese, sinkt der Blut-Aneurin-Spiegel und es steigt der Blut-Pyruvatwert, was zum einen auf den Blutverlust, zum anderen auf eine prämortale Hungerketose zurückzuführen ist.

Tong (1966) findet eine Erhöhung der low-density- β -Lipoproteinfraction im Plasma und stellt einen Anstieg der unspezifischen lipolytischen Aktivität fest.

Bei den mineralischen Bestandteilen des Blutes stellt Kitahara (1974) einen deutlichen Ca^{2+} -Konzentrationsabfall und einen Mg^{2+} -Konzentrationsanstieg im Serum fest. K^+ , Na^+ und PO_4^{2-} erhöhen sich im Serum nur leicht (Kitahara 1974). Das Absinken des Ca^{2+} -Spiegels wird auch von Yoshioka et al (1973) bei Untersuchungen festgestellt.

Enzymatisch ist bei der Verfütterung von Adlerfarn an Rinder ein gradueller Anstieg der Serum-GOT- und Serum-GPT-Aktivität zu beobachten (Yoshioka et al 1973).

Die Untersuchung der Pansensaftparameter ergibt einen pH-Abfall, also eine Acidose, in der terminalen Phase. Die Nitritreduktionszeit und die Anzahl der Protozoen im Pansensaft nehmen ebenfalls ab (Odawara et al 1975).

Bakteriologie. Der terminale Fieberanstieg ist nach eingehenden Untersuchungen von Evans et al (1954b) keiner Bakteriämie zuzuordnen, wodurch die entsprechende Behauptung von Naftalin und Cushnie (1954a) widerlegt wird.

Der derzeitige Wissensstand über die Adlerfarnvergiftung beim Rind. Evans et al (1982b) fassen den Wissensstand über die Adlerfarnvergiftung beim Rind zusammen. Sie führen folgende Punkte auf:

- 1) Stets sind eine Leukopenie, bei der außer den Lymphozyten alle weißen Blutkörperchen fehlen und eine Thrombozytopenie zu beobachten. Die Kapillarfragilität ist erhöht, die Blutungszeit verlängert und die Gerinnselretraktion herabgesetzt, obwohl die Prothrombinzeit nur geringfügig verändert ist.
- 2) Das Knochenmark weist bei der Sternalbiopsie eine Aplasie der granulozytären und thrombozytären Reihe auf; gelegentlich ist auch die erythrozytäre Reihe hypoplastisch.
- 3) Das Fieber ist mit keiner Bakteriämie korreliert.
- 4) Die Gewebe der klinisch kranken Tiere sind nicht besonders arm an Thiamin. Der Blut-Pyruvat-Spiegel ist bis auf die letzten beiden Lebenstage normal, steigt aber dann sehr stark an. Die Ausscheidung von Thiamin über den Urin ist während der Farnfütterung herabgesetzt.
- 5) Thiamin, Riboflavin, Nicotinamid, Pyridoxin, Panthotensäure, Folsäure, Leukovorin, Biotin, Vitamin B₁₂, Cholin, Inositol, Ascorbinsäure und Vitamin K beeinflussen auch bei parenteraler Verabreichung den Verlauf der Erkrankung nicht. Therapeutische Bluttransfusionen überzeugen ebenfalls nicht.
- 6) Die Zellen in den Darmkrypten werden zerstört.
- 7) Die Zahl der Gewebemastzellen steigt an.
- 8) Die Blutheparin- und histaminwerte zeigen einen unstillen Anstieg.
- 9) Die Fibrinogen- und Seromucoidwerte im Blut steigen an.

- 10) Zur Zeit besteht die aussichtsreichste Therapie der Adlerfarnvergiftung beim Rind in der parenteralen Verabreichung von Corticosteroiden (z. B. Prednisolon), Magnesiumtrisilikat per os und einer Versorgung der Tiere mit einem Breitspektrumantibiotikum.

4.2.1.5 Pathogenese

Die Veränderungen des Blutbildes sind zweifelsohne eine Folge der Hypo- bzw. Aplasie des Knochenmarkes (Evans et al 1954c). Das unterschiedliche Verhalten der zelligen Bestandteile des Blutes ist mit der Lebenszeit der einzelnen Zellqualitäten in Übereinstimmung zu bringen (Naftalin und Cushnie 1954a).

Dies wird dadurch untermauert, daß beim Schaf ein Abfall der Erythrozytenzahl (aufgrund der höheren Resistenz gegen das Gift) vor dem Einsetzen der hämorrhagischen Diathese zu beobachten ist (Moon und McKeand 1953).

Diverse Untersucher weisen auch beim Rind einen Erythrozytenabfall vor der akuten Phase nach (Gregorović et al 1962, u. a.). Evans et al (1982a) betonen, daß die starke Depression des Knochenmarkes die fundamentale Läsion bei der "akuten Adlerfarnvergiftung des Rindes" ist. Dies führt zur Blutdyskrasie.

Yamane et al (1975a, 1975b, 1975c, 1975d) bringen den Aspekt der Leberschädigung in die Diskussion um die Blutgerinnungsstörungen ein. Sie sehen als Ursache der Gerinnungsstörung, nicht wie Heath und Wood (1958), die Thrombozytopenie alleine an, sondern vor allem die vorliegenden Leberschäden und den erhöhten Heparinspiegel im Blut in Verbindung mit der ausgeprägten Thrombozytopenie.

Nach Yoshioka et al (1973) ist der Grund für die Insuffizienz der Blutgerinnung in der Störung der Hämopoiese und der Funktionsstörung der Leber durch das Adlerfarngift zu suchen.

4.2.2 Schaf

Das Schaf wird in vielen Regionen der Welt zur extensiven Beweidung großer Flächen gehalten. Die volkswirtschaftliche Bedeutung der Schafhaltung ist demnach in verschiedenen Ländern (Neuseeland, Australien, Großbritannien u. a.) sehr groß. Aufgrund dieser Haltungsform ist die Vergiftung mit Adlerfarn nicht überraschend.

4.2.2.1 Tumorinduktion

Harnblasentumoren

Es werden Karzinome des Übergangsepithels der Harnblase (Harbutt und Leaver 1969; McCrea und Head 1981), multizentrische papilläre und infiltrierende Übergangszellkarzinome und Leiomyosarkome (McCrea und Head 1981) beschrieben.

Harbutt und Leaver (1969) beobachteten in einer Herde von 450 Merino-Hammeln das Auftreten von Hämaturie und Tumoren, die sich histologisch als bösartig erweisen (aber nur wenig metastasieren). Die Herde hat 18 Monate lang Zugang zu *Pteridium aquilinum* var. *esculentum*. Binnen zwei Jahren starben insgesamt 59 der 450 Tiere.

McCrea und Head (1981) beschreiben beim Schaf bei der Verfütterung von ca. 900 g getrocknetem Farn pro Schaf und Woche (ca. 125g/Tag) das Auftreten von Hämaturie und tumoröse Veränderungen der Harnblase. Von acht Schafen, die zwischen 26 und 62 Monaten mit Adlerfarn gefüttert werden, zeigen fünf Hämaturie und sieben weisen Blasen Tumoren auf. Die Hämaturie tritt zwischen 25- und 50-monatiger Farnfütterung auf.

Weitere Tumorlokalisation

Im Fütterungsversuch beobachtet McCrea und Head (1981) das Auftreten von Fibromen des Unterkiefers sowie Papillome im Pansen.

In einer epidemiologischen Studie wird auf die Fibrosarkome (vor allem in den Kiefern), die Papillome im Pansen, die squamösen Zellkarzinome des oberen Verdauungstraktes, die Adenokarzinome des Darmes, die primären Leberkarzinome, die Lymphsarkome des Thymus und der Niere sowie auf ein epitheliales Thymom hingewiesen (McCrea und Head 1978). Dies ergibt sich aus der Auswertung der pathologischen Befunde aller Todesfälle bei Schafen auf fünf Farmen des North York Moors.

Die nachfolgenden Ergebnisse werden von McCrea und Head (1978) veröffentlicht.

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von 1964 bis 1968. Das Weidegebiet aller Farmen ist dicht mit Farn durchsetzt. Von den 101 den Untersuchern zugänglich gemachten Kadavern, von Tieren, die älter als zwei Jahre waren, zeigen 31 tumoröse Veränderungen. Es ergibt sich folgende Verteilung: 45 Fibrosarkome (davon 41 in den Kiefern gelegen), 14 Papillome im Pansen, sieben squamöse Zellkarzinome (sechs davon im oberen Verdauungstrakt), 14 Adenokarzinome des Darmes, drei primäre Leberkarzinome, zwei lokale Lymphosarkome (einmal Thymus, einmal Niere), ein epitheliales Thymom.

Diese Zahlen weisen eine deutlich höhere Tumorfrequenz auf als Vergleichszahlen für das gesamte North Yorkshire. In anderen Gebieten mit intensiver Schafhaltung wird das Vorkommen von Adenokarzinomen als üblich bezeichnet (Neuseeland, Australien, Island, Schottland). Auch wird von hohen Frequenzen von Oesophagus Tumoren (unklassifiziert) berichtet (Südafrika) (McCrea und Head 1978).

Inwieweit der Adlerfarn die Ursache der hohen Frequenz von tumorösen Veränderungen in den North York Moors sein kann, versuchen McCrea und Head (1981) in einem Fütterungsversuch abzuklären. Acht Schafen werden 0,9 kg Farnheu pro Woche und Tier verabreicht. Bei der Sektion ergeben sich

die nachstehenden Ergebnisse:

7 x treten tumoröse Veränderungen der Harnblase auf (Übergangszellkarzinom, Leiomyosarkom, multizentrisches undifferenziertes Karzinom, multizentrisches papilläres Karzinom).

2 x werden Tumoren in den Unterkiefern beschrieben (Fibrom).

1 x zeigen sich Tumoren im Pansen (Papillom).

Jedes Tier zeigt demnach irgendeine Art von Tumor. Das Tumorspektrum ist jedoch nicht mit dem der Felduntersuchung identisch. Das bedeutet aber keine ätiologischen Konsequenzen, da im Feldversuch viele modifizierende Faktoren auftreten können, deren Wirkungen nicht abschätzbar sind.

4.2.2.2 Retinaatrophie

Die Retinaatrophie ist ein bislang nur beim Schaf zu erhebender Befund. Berichte über vergleichbare Beobachtungen bei anderen Tieren fehlen.

Geschichte und Verbreitung. Die progressive Degeneration des Neuroepitheliums der Retina beim Schaf wird das erste Mal von Watson et al (1965) beschrieben. Die Verbreitung dieser Erkrankung wird von Barnett und Watson (1968) und Watson et al (1972b) für Schottland und die nördlichen Grafschaften Englands mit deutlicher Konzentration (Enzootie) auf gewisse Areale aufgezeigt.

Allsup und Griffiths (1978) belegen das Auftreten der Erkrankung für Wales. Für Barnett und Watson (1968) ist die Ursache in der Umwelt zu suchen. Sie inkriminieren den Adlerfarn.

Klinik. Die Erkrankung wird am häufigsten bei Schafen gesehen die zwischen drei und vier Jahre alt sind. Selten tritt sie unter zwei Jahren auf. Im Herbst ist ein jahreszeitliches Hoch der Krankheitsfälle feststellbar.

Die früheste ophtalmoskopisch faßbare Veränderung ist eine erhöhte Reflexion des Tapetum lucidum, das im Strahl

des Ophthalmoskops spiegelartig erscheint. Seine Farbe variiert sowohl bei gesunden als auch bei kranken Tieren von gelb bis grün-blau. In fortgeschrittenen Fällen ist das Tapetum nigrum blaß, mit feinen Rissen und kleinen grauen Tupfern. An manchen Stellen können die Blutgefäße der Chorioidea sichtbar sein.

Der gelbe Fleck (optic-disc) erscheint zuerst normal in Größe, Form und Farbe.

Die Arterien und Venen des Augenhintergrundes verengen sich fortschreitend und die Hauptgefäße erscheinen weiter voneinander entfernt als normal. Stets sind beide Augen betroffen.

Mit der fortschreitenden Degeneration der Retina erblinden die Tiere zunehmend.

Blinde Schafe zeigen ein nervöses Verhalten. Die Pupillen nehmen eine runde Gestalt an und reagieren kaum auf Lichtreize. Es ist keine Konjunktivitis, Keratitis oder Linsentrübung feststellbar (Watson et al 1972a).

Pathologie. Auch histologisch sind die Veränderungen auf die Retina beschränkt. Im Frühstadium ist je nach Dauer des Prozesses, entweder nur der äußere Anteil der Stäbchen- und Zapfenschicht oder die gesamte Schichtstruktur fragmentiert oder in feine Granula zerfallen. Eine Schwellung der proximalen Zapfen ist teils zu beobachten. Die Zahl der betroffenen Segmente steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung.

Im Endstadium ist die Schicht der Stäbchen und Zapfen sowie die äußere Körnerschicht vollständig zerstört. Ebenso ein Teil der inneren Körnerschicht. So scheint ein abgeflachtes Pigmentepithel direkt auf der inneren Körnerschicht aufzuliegen. Die Geschwindigkeit mit der die Veränderungen vorstatten gehen ist unabhängig von der Fütterungsdauer (Watson et al 1972a).

Hämatologie. Hämatologisch ist eine zunehmende Leukopenie festzustellen. Sie ist deutlich mit der Progression der Retinaatrophie korreliert (Watson et al 1972a).

Biochemische Befunde. Untersucht man die Konzentration der Gesamt-Laktat-Dehydrogenase Aktivität im Retinagewebe, so ist eine deutliche Abnahme der Aktivität bei kranken Tieren zu erkennen. Aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Isoenzymen ist eine Erhöhung des H-Typ-Monomer-Anteils im Verhältnis zum M-Typ-Monomer-Anteil zu beobachten (Watson et al 1972a).

Verlauf und Dosierung. Watson und Barnett (1970) verabreichen einem zehn Monate alten Schafbock eine Diät, in der 50 % getrockneter Adlerfarn enthalten sind. Der Bock stammt weder aus einem Gebiet in dem man die Retinaatrophie schon beobachtet hat, noch ist es eine Rasse bei der diese Krankheit häufiger beobachtet worden ist. Nach 176 Tagen Farnfütterung sind ophtalmoskopisch eindeutig Anzeichen einer Retinaatrophie diagnostizierbar. Pathologische und histologische Untersuchungen bestätigen die klinischen Befunde.

Watson et al (1972b) füttern 22 zwei bis drei Jahre alten Schafen bis zu 63 Wochen lang täglich 1 kg einer Ration pro Tier, die 50 % heißluftgetrockneten Adlerfarn enthält.

Mit 28 Wochen ergibt die ophtalmoskopische Untersuchung bei den ersten Tieren positive Befunde. Bei einem Schaf sind 63 Wochen Farnfütterung nötig um positive Ergebnisse zu erhalten.

Die histologische Untersuchung der Retina läßt bei 20 von 22 Tieren degenerative Retinaveränderungen erkennen. Ophtalmoskopisch sind nur bei 15 von 22 Schafen klare Befunde zu erheben. Die histologische Untersuchung ist der klinischen bei weitem überlegen (Watson et al 1972b).

Untersucht man Herden, in denen Schafe durch ihr Verhalten als "blind" auffallen, dann stellt man fest, daß ca. viermal soviele Tiere ophtalmoskopisch diagnostizierbare Retinaveränderungen aufweisen. Watson et al (1972b) stellen in einer Herde bei ca. 15,8 % degenerative Prozesse in der Retina fest.

Auch McCrea und Head (1981) beobachten bei Schafen mit Adlerfarnfütterung eine progressive Retinadegeneration als Nebebefund.

Ursache. Der toxische Faktor des Adlerfarns, der für die Entstehung der Blindheit beim Schaf verantwortlich gemacht werden kann, ist nach Angaben von Evans (1976b) unbekannt. Die eventuelle Identität mit dem Faktor der beim Rind das Knochenmark schädigt, wird diskutiert (Watson et al 1972a).

Erwähnenswert erscheint an dieser Stelle die von Kitahara (1974) beschriebene Degeneration der Nerven- und Gliazellen im Gehirn des Rindes nach Adlerfarnfütterung.

Unter Umständen ist der Retinabefund beim Schaf die speciesspezifische Ausprägung der zytotoxischen Potenz eines Adlerfarntoxins.

Gleichermaßen spekulativ ist die Annahme, daß die durch die Thiaminase I des Adlerfarnes ausgelöste Hirnrindennekrose beim Schaf ätiologisch mit der Retinaatrophie in Verbindung zu bringen ist.

4.2.2.3 Knochenmarksschädigung und sonstige Befunde

Bei Oviden läßt sich das Krankheitsbild der hämorrhagischen Diathese bei Felderkrankungen beobachten (Parker und McCrea 1965) und experimentell auslösen (McCrea und Head 1981; Moon und McKeand 1953; Moon und Raafat 1951).

In Bezug auf Klinik, Pathologie usw. wird auf das Rind verwiesen. Das Schaf ist jedoch wesentlich resistenter gegen die toxische Wirkung des Farnes als das Rind (Evans 1954c).

Es sollen hier nur die Besonderheiten in Bezug auf die Dosierung, den Verlauf und die Hämatologie besprochen werden.

Verlauf und Dosierung. Die Mengen an Adlerfarn, die aufgenommen werden müssen, geben Moon und Raafat (1951) mit 33,29 kg frischem Farn pro Schaf an. Dies sind bei 66tägiger Fütterung 504 g pro Tag und Schaf. Ein anderes Schaf erhält binnen 76 Tagen 64,35 kg getrockneten Farn (= 874 g/Tag) und stirbt sieben Tage nach Absetzen der Diät. Weitere Angaben sind eine 70 bzw. 72tägige Fütterung mit ca. 42,9 kg getrocknetem Farn, was 596 und 612 g pro Tag entspricht.

Die Schafe im Versuch von Moon und McKeand (1953) werden mit 100 % Adlerfarnheu gefüttert. Hierbei ist beispielsweise bei einem Tier nach 132 Tagen eine Leukopenie feststellbar und nach weiteren 157 Tagen tritt der Tod ein. McCrear und Head (1981) füttern 0,9 kg getrockneten Farn pro Schaf und Woche und erzeugen das Krankheitsbild nach 45 Monaten.

Hämatologie. Beim Schaf ist im Gegensatz zum Rind noch im klinisch gesunden Abschnitt der Vergiftung ein Absinken der Erythrozytenzahl feststellbar. Dies liegt daran, daß das Schaf längere Zeit bis zum Auftreten der klinischen Symptome benötigt. Aufgrund der längeren Überlebenszeit der Schafe im Vergleich zur maximalen Lebensdauer der Erythrozyten kann sich die Erythrozytendepression bemerkbar machen (Moon und McKeand 1953). Dies trifft beim Rind nicht zu.

4.2.3 Sonstige Species

Ziege

In der Literatur ist die Adlerfarnvergiftung bei der Ziege nicht beschrieben. Dies schließt jedoch ihr Vorkommen nicht aus.

Abschließend wird noch auf die Vergiftung bei kleinen Labortieren (Ratte und Meerschweinchen) hingewiesen, wo sie nur experimentell erzeugt werden kann. Dabei ist das Vergiftungsbild dem des Rindes sehr ähnlich.

Ratte

Klinik. Bei wechselnden Versuchsanordnungen lassen sich als klinische Befunde eine geringe Gewichtszunahme bzw. Gewichtsverluste, blutiger Nasenausfluß, Blutungen aus den Ohren und Schleimbeimengungen im Kot beobachten (Evans et al 1958b; Naftalin und Cushnie 1951; Philp und Gowdey 1967; Schacham et al 1970).

Verlauf und Dosierung. Hinsichtlich der Dosierung ist zu beachten, daß nicht immer die nativen Teile des Adlerfarnes, sondern häufig Extrakte und Konzentrate der Pflanzenteile Verwendung finden.

Wistar Ratten von 80 bis 90 g Körpergewicht werden mit einer 50 %igen Farndiät ad libitum versorgt. Vitamin B₁ wird p. o. oder s. c. supplementiert. Nach 20 Tagen sind Veränderungen im Blutbild (Depression der zellulären Bestandteile) nachweisbar. Ein Acetonextrakt führt nach 20 Tagen zur Thrombozytendepression. Ein Äthanolauszug (Extrakt aus 2 kg Farn mit 2 kg Rattenfutter vermischt, Aufnahme ad libitum) löst nach drei Wochen Fütterung klinische Symptome (blutiger Nasenausfluß, etc.) aus (Evans et al 1958b).

Naftalin und Cushnie (1951) füttern 40 % Adlerfarn in der Ration (ohne Zeitangabe) und lösen Knochenmarksschäden aus.

Bei männlichen Long-Evans-Ratten (230 bis 280 g Körpergewicht), die eine Diät mit 33 % getrocknetem Adlerfarn ad libitum angeboten bekommen, stellen Philp und Gowdey (1967) nach 16 Wochen Fütterungsdauer Veränderungen im Blutbild fest.

Eine mittelamerikanische Forschergruppe verabreicht 43 g schweren Ratten eine Diät mit 25 % oder 50 % Adlerfarn. Bei der 50 %igen Diät tritt der Tod fünf Tage nach Fütterungsbeginn ein. Die Tiere, denen die 25 %ige Diät vorgelegt wird überleben 28 Tage (Rosas et al 1974).

Pathologie. Makroskopisch lassen sich bei 50 % und 25 % Farn in der Ration ecchymotische und petechiale Hämorrhagien im Dünn- und Dickdarm, Magen, Nieren und dem Myokard sowie den Osteochondrosen der Rippen erkennen (Rosas et al 1974). Naftalin und Cushnie (1951) sehen Hämorrhagien nur im Rectum, der Lunge und dem Herzen.

Histologisch ergeben sich bei Rosas et al (1974) für beide Dosierungen schwere Hämorrhagien in den Sammelröhren und an der corticomedullären Grenze der Niere. Perikapilläre Extravasate an Erythrozyten werden im Herzen gesehen. Magen und Dünndarm weisen Erythrozyteninfiltrate in der , Lamina propria der Fundusregion des Magens und den Lieberkühnschen- und Brunnerschen Drüsen auf.

Im Knochenmark erkennt man einen Rückgang der zelligen Bestandteile (Naftalin und Cushnie 1951; Schacham et al 1970).

Hämatologie. Das Blutbild ist von einer Leukozytopenie und Thrombozytopenie gekennzeichnet (Evans 1958b; Naftalin und Cushnie 1951).

Bei Philp und Gowdey (1967) ergibt sich das Bild einer mikrozytären Anämie mit milder Leukozytopenie und ausgeprägter Thrombozytopenie. Der Hämatokritwert ist signifikant erniedrigt.

Biochemische Befunde. Ratten, denen Adlerfarn verabreicht wird, weisen eine Verminderung des Nucleinsäuregehaltes des Knochenmarkes auf (Evans et al 1958b; Thomas 1963).

Das Adhäsionsvermögen der Thrombozyten ist signifikant herabgesetzt. Für den Hämoglobingehalt gilt das gleiche (Philp und Gowdey 1967).

Durch die Gaben von Adlerfarnextrakten werden die Erythropoese und der Einbau von Eisen in das Hämolekül gehemmt (Thomas et al 1963).

Evans et al (1958b) berichten von Versuchen, die die Abnahme der Aktivität der alkalischen Phosphatase belegen.

Ursache. Eine Knochenmarksdepression ist durch einen Vitamin B-Mangel erzeugbar (Evans et al 1954c). Bei manchen in der Literatur beschriebenen Versuchen ist die Versuchsanordnung in Bezug auf die Erläuterungen in dieser Richtung unzulänglich. So sind bei Cordy (1952) Überlagerungen der Vitamin-B₁-Avitaminose mit den beschriebenen Ergebnissen (Thrombopenie, Leukopenie, Hypoplasie des Knochenmarkes) nicht ausgeschlossen.

Manche Autoren ziehen aufgrund ihrer Versuchsergebnisse einen B₁-Mangel als Ursache nicht in Betracht (Naftalin und Cushnie 1951), oder sie finden vergleichbare Resultate mit oder ohne Vitamin-B₁-Supplementierung (Schacham et al 1970).

Aus dem Gesagten ist abzuleiten, daß die beschriebenen Symptome und Befunde nicht der B₁-Avitaminose zuzuordnen sind. Der auslösende Faktor im Farn ist noch nicht bekannt.

Meerschweinchen

Bei Meerschweinchen ist die hämorrhagische Komponente besonders stark in der Harnblase ausgeprägt. Das Bild der Adlerfarnvergiftung gleicht ansonsten dem des Rindes (Evans 1968; Widdop 1967).

Pferd

Aufgrund eigener Untersuchungen beziehen Evans et al (1958b) auch die in Feldbeobachtungen bei Pferden gefundene Thrombozytopenie (Evans et al 1951b) in die Knochenmarkswirkung des Adlerfarnes ein.

Beim Monogastrier kommt das typische Vergiftungsbild des Rindes nicht zustande. Es werden nur einzelne Symptome ausgelöst, die dem Vergiftungsbild des Rindes entsprechen. Dennoch lassen die bekannten Versuche erkennen, daß sich die Wirkung des Farnes auf Knochenmark und Blutbild bei geeigneter Versuchsgestaltung auch bei vielen monogastrischen Tieren auslösen läßt.

Das vom Rind verschiedene Vergiftungsbild der Monogastrier scheint auf einer artspezifischen Empfindlichkeit des Rindes, vielleicht auch auf Dosierungsunterschieden, zu beruhen (Evans 1964; Evans 1976b).

5 Ätiologie und Pathogenese der Knochenmarks- und Blut-schädigung des Rindes durch Adlerfarn

Die beim Rind beschriebenen Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarkes können mit dem Begriff der aplastischen Anämie charakterisiert werden (Evans 1964, 1968).

Die aplastische Anämie ist bei Haustieren nicht häufig (Kociba und Caput 1981). Beim Rind ist sie jedoch ein bekanntes Ereignis bei der Vergiftung mit Trichlorethylen-extrahiertem Sojabohnenmehl (Brabanter Krankheit, Dürener Krankheit) (Evans et al 1954c; Rosenberger 1978), bei der Adlerfarnvergiftung und bei der Chloramphenicol-Exposition (p. o./i. v.) (Krishna et al 1981).

Grundlegende Untersuchungen sind in der Tiermedizin spärlich, so daß an dieser Stelle besonders die Ergebnisse der Humanmedizin berücksichtigt werden. Diese sind verständlicherweise mit Versuchen an kleinen Labortieren gewonnen worden. Die Nutztierspecies werden dabei jedoch nicht in Betracht gezogen.

5.1 Definition der aplastischen Anämie

Die aplastische Anämie ist durch eine Panzytopenie des peripheren Blutes ohne auffällige Zerstörung der Blutzellen im peripheren Blut charakterisiert. Sie ist mit der Hypoplasie aller hämopoietischen Zellreihen im Knochenmark und den extramedullären Blutbildungsstätten kombiniert. Es ist keine Zunahme des Retikulums im Knochenmark zu beobachten; eine Invasion maligner Zellen fehlt ebenfalls. Der Zeitfaktor ist bei der Ausprägung des Krankheitsbildes zu berücksichtigen (Geary 1979; Gordon-Smith 1979).

5.2 Vorkommen, Ursachen und Pathogenese der aplastischen Anämie

5.2.1 Vorkommen

Die aplastische Anämie wird auch bei Hunden und Katzen nach einer Östrogenverabreichung gesehen. Von Bedeutung ist sie vor allem beim Menschen und unter wirtschaftlichen Aspekten beim Rind.

Klinik. Die klinischen Befunde bei der aplastischen Anämie sind vor allem durch die Panzytopenie bedingt. Es zeigen sich Blässe der Haut und der Schleimhäute, der Symptomenkomplex der hämorrhagischen Diathese (petechiale Blutungen, Nasen- und Zahnfleischbluten, Blutungen aus dem Magen- und Darmtrakt usw.), Müdigkeit und Leistungsschwäche (Gale 1983; Waller und Benöhr 1984; Williams et al 1973).

Hämatologie. Der hämatologische Befund ist nicht immer typisch (Williams et al 1973). Dies läßt sich mit der verschiedenen Lebenszeit der einzelnen zellulären Blutbestandteile erklären (Kammermann und Eberle 1970; Perman und Schall 1983). Dies ist sicherlich auch von der Art der Knochenmarksschädigung abhängig. Im ausgeprägten Fall ist eine Panzytopenie feststellbar (Williams et al 1973; Wintrobe et al 1981), das heißt eine deutliche Verminderung aller zellulären Blutelemente. Die Veränderungen der erythrozyten-abhängigen Parameter (Hämatokrit, Hämoglobingehalt etc.) verlaufen synchron. Die auftretende Anämie hat normochromen Charakter (Berggren 1981; Feldman 1981; Gale 1983; Schalm 1972).

Knochenmarksbiopsie. Die Knochenmarksbiopsie erbringt, je nach dem Grad der Schädigung, im typischen Fall den Befund der Panmyelophthase. Einzelne Nester intakten Markes sind noch vorhanden, da ein absolutes Fehlen jeglicher Hämo-poiese nicht mit dem Leben vereinbar ist. Als Ersatzgewebe ist das Fettmark zu finden (Geary 1979; Thomas 1983; Waller und Benöhr 1984; Williams et al 1973). Der Verlauf und der Ausgang der Erkrankung im Einzelfall ist schwer abzuschätzen.

Prognose. Die Prognose kann insgesamt als schlecht bezeichnet werden, da nur bei 10 % bis 20 % der Patienten,

trotz Therapie, eine vollständige Erholung des Knochenmarkes zu beobachten ist (Thomas 1983; Williams et al 1973; Wintrobe et al 1981).

Therapie. Die therapeutischen Maßnahmen sind mannigfaltig, der Nutzen verschiedener Medikamente jedoch umstritten. Es wird mit wechselndem Erfolg die Gabe von Antibiotika, Mykostatika, Corticosteroiden, Adrogenen (und Analoga) und immunsuppressiven Substanzen beschrieben. Die Übertragung von Vollblut oder Fraktionen desselben (Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten), die Splenektomie und die Knochenmarkstransplantation werden empfohlen (Gale 1983; Thomas 1983; Waller und Benöhr 1984; Williams et al 1973; Wintrobe et al 1981).

5.2.2 Ursachen

Ein Problem stellt die Anamnese dar, deren Erhebung nicht selten Schwierigkeiten bereitet (Williams et al 1973). Häufig kann ein Kontakt des Patienten mit knochenmarksschädigenden Substanzen nicht eruiert werden. Dies spiegelt sich in der sehr hohen Quote der "idiopathischen aplastischen Anämie" wider, deren Anteil sich auf ca. 50 % beläuft (Waller und Benöhr 1984; Williams et al 1973; Wintrobe et al 1981). Es wäre aber sicherlich nicht richtig, daraus den Schluß zu ziehen, daß alle idiopathischen Fälle auf den nicht mehr diagnostizierbaren Kontakt mit potentiellen Knochenmarksgiften zurückzuführen sind.

Eine schwer überschaubare Zahl von chemischen Elementen, Verbindungen, Arzneimitteln, Hormonen, Infektionen und physikalischen Noxen wird ursächlich - mehr oder weniger gesichert - mit dem Auftreten der aplastischen Anämie in Verbindung gebracht.

Jedoch ist nur eine begrenzte Anzahl solcher Faktoren bis dato als obligate Auslöser erkannt und eine weitere Gruppe häufig mit der aplastischen Anämie zu korrelieren gewesen. Die erste Gruppe von Substanzen wird in der fol-

genden Auflistung mit * gekennzeichnet. Ursachen bei denen selten eine Auslösung der aplastischen Anämie beobachtet wird, sind nicht aufgeführt. Als Grundlage dienen folgende Veröffentlichungen: Gale 1983; Geary 1979; Kociba und Caputo 1981; Niemand 1977; Penny et al 1970; Perman und Schall 1983; Pisciotto 1971; Smith 1980; Steinberg 1970; Thomas 1983; Williams et al 1973; Wintrobe et al 1981 .

Schwermetalle und anorganische Verbindungen. Anorganische Arsenverbindungen*, Gold, Kaliumperchlorat.

Organische Verbindungen. Antimetaboliten* (z. B. Folsäure-antagonisten, 6-Mercaptopurin, Thioguanin, Cytosinarabinosid u. a.), Benzol und zugehörige Derivate*, Busulphan*, Cyclophosphamid*, Melphalan* u. a., Dichlorvinylcystein*, Colchizin*, Insekticide (DDT), organische Arsenverbindungen, S- und N-Lost*.

Medikamente. Adriamycin*, Bleomycin, Vinblastin, Vincristin, andere antineoplastische Arzneimittel, Azetazolamid, Carbutamin, Chinidin, Chloramphenicol, Chlorpromazin, Chlorpropamid, Chlorpropamin, Cimetidin, Daunorubicin*, Diphenylhydantoin, Indomethazin, Mephazin, Methylphenylethylhydantoin, Meprobamat, Oxyphenbutazon, Phenothiazin, Phenylbutazon, Pyrazolon, Pyrimethamin, Quinacrin, Sulfamethoxypyridazin, Sulfonamide, Sulindac, Thiouracil, Tolbutamid, Trimethadion, Troxidon.

Hormone. Östrogen und Analoga*.

Infektionen. Virushepatitis.

Radioaktivität. Radioaktive Bestrahlung*, Inkorporation von radioaktiven Isotopen und deren Verbindungen*.

Ätiologische Besonderheiten beim Rind. Als Ursache wird von verschiedenen Autoren der aplastischen Anämie des Rindes z.B. die Vergiftung mit Trichlorethylen-extrahiertem Sojabohnenmehl (Dürener-, Brabanter-Krankheit, TCESOM-Poisoning) genannt (Austin 1964; Evans et al 1958a; Rosenberger 1978). Die Exposition zu knochenmarksuppressiv wirkenden Substanzen wie

- Antimetaboliten und Antivitamine, z. B. Folsäureantagonisten, Aminopterin, Purinantimetaboliten wie Diaminopurin, Mercaptopurin (Evans et al 1958a);
- alkylierende Substanzen wie N-Lost, Senfgas, Busulfan usw. (Evans 1964; Evans et al 1958a);
- Chemikalien wie Benzol, Urethan, Arsenderivate, gewisse Chemotherapeutika (z. B. Sulfonamide) und Antibiotika (z. B. Chloramphenicol) (Evans et al 1958a)

ist von ätiologischer Bedeutung.

Insbesondere die Knochenmarks- und Blutschädigungen zeigen ausgeprägte Parallelen zum Strahlensyndrom (Strahlenkrankheit) (Austin 1964; Evans et al 1958a; Rosenberger 1978) und lassen ätiologisch die Inkorporation radioaktiver und radiomimetischer Substanzen in Betracht kommen (Evans et al 1958a).

Für die Species Rind läßt sich die aplastische Anämie drei in praxi wichtigen Ursachen eindeutig zuordnen:

- a) Der Aufnahme von Trichlorethylen-extrahiertem Sojabohnenmehls. Die Ursache ist eindeutig geklärt und besteht im darin enthaltenen S-(1,2-trans-Dichlorvinyl)-L-cystein und S-(Dichlorvinyl)-L-glutathion (McKinney et al 1957; McKinney et al 1959).
- b) Der Verabreichung von Chloramphenicol i. v. (oder hohen Dosen p. o.) (Krishna et al 1981).
- c) Der Aufnahme von Adlerfarn. Das Krankheitsbild ist wie geschildert reproduzierbar auszulösen. Die Ursache und der Wirkungsmechanismus sind unbekannt.

5.2.3 Pathogenese

5.2.3.1 Schädigung der Hämoipoese

Schädigung der pluripotenten Stammzellen. Die heute allgemein akzeptierte Vorstellung zur Hämoipoese geht davon aus, daß ein Pool pluripotenter Stammzellen mit permanenter Teilungsfähigkeit in den blutbildenden Organen vorliegt. Dann differenzieren sich die Tochterzellen zu Stammzellen der

erythrozytären, myeloischen und megakaryozytären Reihe aus. Diese "festgelegten" Stammzellen sind selbst noch teilungsfähig, aber die Reifung ist nur noch in einer Richtung möglich (Aufderheide 1981).

Die Schädigung dieser pluripotenten Stammzellen, die Ver- und Behinderung der Zellteilung oder andersartige Störungen, bringen über kurz oder lang die ganze Hämoopoiese zum Erliegen. Dies hat für jede Zellreihe, entsprechend der Differenzierungs- und Reifungsdauer unterschiedlich schnelle Auswirkungen auf die im peripheren Blut zirkulierende Anzahl entsprechender Zellen. In extremen Fällen ist im Blut eine Panzytopenie und im Knochenmark eine Panmyelophthase, also die ausgeprägte Form der aplastischen Anämie zu erwarten. Eine graduell unterschiedliche Schädigung des pluripotenten Stammzellpools erklärt die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankung.

Als Bestandteil der Pathogenese ist die Schädigung der pluripotenten Stammzellen, trotz bestehender Unklarheiten bezüglich Ätiologie und Wirkungsmechanismus der schädigenden Noxen, in der Fachwelt weitgehend anerkannt (Geary 1979; Kubanek 1979; Lewis und Gordon-Smith 1982; Thomas 1983; u. a. m.).

Geary (1979) sieht die pluripotente Stammzelle als einen Angriffspunkt des Chloramphenicols und des Phenylbutazons. Die Stammzellen sind jedoch nicht das einzige Zielobjekt dieser Substanzen.

Schädigung der differenzierten unipotenten Stammzellen.
Eine Schädigung des pluripotenten Stammzellenpools kann schnell ausgeglichen werden, da sich nur ca. 10 % der Zellen dieses Pools zu jedem beliebigen Zeitpunkt in der S-Phase des Zellteilungsrythmus befinden. Außerdem weisen die pluripotenten Stammzellen ein hohes Proliferationspotential auf. Demgegenüber ist die proliferative Fraktion in der Population der differenzierten Stammzellen höher (Gavosto et al 1977).

Eine Störung der Hämapoiese auf dieser Stufe würde die gleichzeitige Schädigung aller differenzierten Zelllinien voraussetzen, damit eine Panhypoplasie entstünde. Dies ist bei allen zytotoxischen Medikamenten, die zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen eingesetzt werden, zum Beispiel alkylierenden Substanzen, zu erwarten.

Die Schädigung an den unipotenten Stammzellen ist dosisabhängig und in der Regel vollständig reversibel (Geary 1979), da der Pool der pluripotenten Stammzellen weniger empfindlich ist.

Die Lokalisation des pathogenetischen Insultes auf der Stufe der differenzierten unipotenten Stammzellen wird neben der Schädigung der pluripotenten Stammzellen auch von anderen Autoren für zutreffend erachtet (Berggren 1981; Duncan und Prasse 1976).

Schädigung des "Microenvironments". Knospe (1978) versteht unter dem Begriff "Microenvironment" jene Elemente, die eine physiologische Proliferation des hämatopoietischen Parenchyms ermöglichen. Er zählt hierbei die sinusoidale Mikrozirkulation, Fettzellen, Monozyten, retikuloendotheliale Elemente, Bestandteile des Stützgewebes (wie Kollagen, Retikulin, Matrix, Fibroblasten usw.), Teile des Endosts und den Knochen selbst auf. Die Bedeutung dieser Bestandteile für die Hämapoiese bleibt außer Zweifel. Nach seiner Schätzung spielen Schäden am "Microenvironment" bei 20 % der Patienten mit aplastischer Anämie eine signifikante Rolle.

Verschiedene Versuchsanordnungen und experimentelle Befunde werden angeführt, die die Rolle des "Microenvironments" bei der Pathogenese der aplastischen Anämie unterstreichen. So sind vor allem die Schädigung durch radioaktive Strahlen, das Verhalten des Knochenmarkes bei Therapieversuchen und experimentelle Befunde für diese Aussagen von Bedeutung (Knospe 1978; Lewis und Gordon-Smith 1982; Wintrobe et al 1981).

5.2.3.2 Mögliche Schädigungsmechanismen

Die Beurteilung aller aufgeführten Ursachen ist an dieser Stelle unmöglich. Hier werden nur einige wenige, interessante ätiologische Faktoren abgehandelt.

Konstitutionell-hereditärer Aspekt. Der Verdacht einer individuellen hereditären Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie) drängt sich dann auf, wenn in einem großen Kollektiv Einzelfälle dramatisch verlaufender Krankheitsfälle auftreten, ohne daß dafür ein anderer Faktor verantwortlich gemacht werden kann.

Dies ist z. B. bei der aplastischen Anämie nach Chloramphenicol der Fall. Dabei ist die schwer nachweisbare Dosisabhängigkeit, das seltene Auftreten und der fatale Verlauf hervorzuheben (Gale 1983; Pisciotto 1971; Schmid 1983; Thomas 1983; Yunis 1973).

Bei Hund und Katze wurde diese Form der aplastischen Anämie noch nicht beobachtet (Perman und Schall 1983).

Als Ursache der gesteigerten Empfindlichkeit können individuelle/familiäre Enzymdefekte oder eine individuelle "Regenerationsschwäche" des Knochenmarkes in Betracht gezogen werden (Pisciotto 1971; Schmid 1983).

Die besondere Empfindlichkeit der Species Rind für die aplastische Anämie könnte mit der von Andresen (1970) beobachteten, lang anhaltenden und besonders ausgeprägten Leukopenie bei nichtviralen Infektionen in Verbindung gebracht werden. Er kommt zu dem Schluß, daß die Leukopenie durch eine ineffiziente Antwort des hämopoietischen Systems des Rindes, durch dessen Aktivitätsdepression oder einen anderen Mechanismus verursacht sein könnte.

Eine individuelle Empfindlichkeit wird auch für die östrogen-bedingte aplastische Anämie beim Hund diskutiert (Niemand 1977).

Phenylbutazon zeigt unvorhersehbare, nicht dosiskorrelierte und mitunter fatale aplastische Anämien in einer Häufigkeit von 1 : 100 000 (Geary 1979; Lewis und Gordon-Smith 1982) und läßt ebenfalls eine individuelle Prädisposition vermuten.

Welche Mechanismen der Idiosynkrasie zu Grunde liegen, ist bislang noch unbekannt und sicherlich sowohl von Substanz zu Substanz als auch von Individuum zu Individuum verschieden.

Allergisch-immunologischer Aspekt. Lennert (1984) betrachtet bei den idiopathischen aplastischen Anämien meist eine Autoimmunreaktion als das grundlegende Ereignis. Seiner Meinung nach wird dadurch das Ausreifen der Stammzellen blockiert. Er weist damit ausdrücklich den idiopathischen Formen einen möglichen autoimmunen Entstehungsmechanismus zu. Insgesamt wird von vielen Autoren eine Hapteneigenschaft der auslösenden Stoffe oder eine zelluläre Immunreaktion (mit zellständigen Antikörpern) für möglich gehalten (Gale 1983; Geary 1979; Lewis und Gordon-Smith 1982; Waller und Benöhr 1984; Wintrobe et al 1981, u. a.).

Thomas (1983) begründet einen möglichen Autoimmunmechanismus mit den Beobachtungen, daß manche Patienten mit aplastischer Anämie durch die Behandlung mit immunsuppressiven antithymocytem Globulin genesen sind, und die Knochenmarkstransplantationen unter eineiigen Zwillingen manchmal nur bei hohen Gaben des immunsuppressiven Mittels Cyclophosphamid Erfolg zeigte. Eine allergisch-immunologische Hypothese würde sehr viele verwirrende Beobachtungen bei der aplastischen Anämie erklären. So zum Beispiel die spontane Erholung mancher Patienten, die mitunter erfolgreiche immunsuppressive Therapie und das irreversible Knochenmarksversagen.

Folgende vereinheitlichende Hypothese wird von Thomas (1983) aufgestellt: ein virales oder chemisches Agens wird an die pluripotenten Stammzellen gebunden und wird damit zum Antigen, das eine immunologische Reaktion veranlaßt, die die Stammzellen schädigt oder zerstört. Zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient klinische Symptome zeigt und in ärztliche Behandlung gelangt, könnte die immunologische Reaktion schon abgeklungen oder gar wieder verschwunden sein.

Demgegenüber stellt Thorsby (1979) fest, daß die Hinweise auf ein beteiligtes Autoimmunphänomen bei der aplastischen Anämie hauptsächlich indirekter Natur sind und noch nichts über den möglichen Mechanismus, welcher beteiligt sein könnte, bis dato bekannt ist.

Für Chloramphenicol ergeben sich als Beispiel ebenso widersprüchliche Auffassungen. Radaszkiewicz (1981) stellt fest, daß eine Panzytopenie mit allergischer Genese bei Sulfonamiden, Antibiotika und Antiepileptika, vor allem bei Überempfindlichkeit, vorkommt. Besonders erwähnt wird hierbei das Chloramphenicol; Wintrobe et al (1981) können jedoch nur auf negativ verlaufende Versuche verweisen, die einen solchen Funktionsmechanismus stützen sollten. Dies entspricht auch der Auffassung von Schmid (1983), welcher nach grundlegendem Literaturstudium feststellt: "Es gibt weder gesicherte Beobachtungen noch experimentelle Befunde, welche die Annahme einer allergischen Pathogenese der aplastischen Chloramphenicolanämie stützen".

Für Phenylbutazon vermuten Perman und Schall (1983) eine immun-vermittelte Schädigung des Knochenmarkes.

Der allergisch-immunologische Wirkungsmechanismus ist nicht endgültig zu bejahen oder zu verneinen. Für manche Substanzen mit bekanntem Wirkungsmechanismus (z. B. alkylierende Substanzen, Benzol, Chloramphenicol mit kovalenter Bindung zu zelluläre Makromoleküle) ist er aber sehr unwahrscheinlich.

Zytotoxischer Aspekt. Der zytotoxische Wirkungsmechanismus wird von den meisten Autoren für viele Substanzen akzeptiert (Gale 1983; Geary 1979; Lennert 1984; Lewis und Gordon-Smith 1982; Wintrobe et al 1981; Yunis 1973 u. a.).

Dies beinhaltet die Vorstellung, daß die in Frage kommenden Substanzen oder deren Metaboliten die Knochenmarksstammzellen direkt schädigen.

Belegt ist dies für verschiedene, die aplastische Anämie auslösende Substanzen, z. B. Benzol und Derivate (Ausbildung kovalenter Bindung an zelluläre Makromoleküle nach intermediärer Epoxidation; Henschler 1980), Divinylcystein (intermediäre Radikalbildung und kovalente Bindung an zelluläre Makromoleküle; Schmid et al 1983), Chloramphenicol (intermediäre Radikalbildung, Bindung an zelluläre Makromoleküle; Schmid 1983), alkylierende Verbindungen (Übertragung von Alkylresten auf zelluläre Makromoleküle; Ross 1962), radioaktive Bestrahlung (Radikalbildung mit Schädigung zellulärer Makromoleküle; Tempel 1983).

Die kovalente Bindung an Makromoleküle kann die DNS, hochmolekulare Proteine (Enzyme) und andere zelluläre Strukturen betreffen und im Extremfall den Untergang der Zelle zur Folge haben. Das Entstehen einer aplastischen Anämie wäre damit hinreichend zu erklären.

5.2.3.3 Schlußfolgerungen

- a) Der konstitutionell-hereditäre Wirkungsmechanismus ist, obgleich die jeweilige Störung des Stoffwechsels noch bei keiner Substanz eindeutig erkannt wurde, akzeptiert.
- b) Der zytotoxische Wirkungsmechanismus ist für verschiedene Substanzen belegt. Durch weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet kann dieser pathogenetische Wirkungsmechanismus sicher noch anderen Substanzen zugeordnet werden.
- c) Der allergisch-immunologische Entstehungsmechanismus bleibt umstritten und unbelegt. Er sollte in Zukunft das Ziel intensiver Forschungen sein.

6 Adlerfarn-Inhaltsstoffe

Umfangreiches Zahlenmaterial über die Zusammensetzung und den ernährungsphysiologischen Wert des Adlerfarns liefern Moon und Pal (1949). Sie untersuchen dabei Blatt und Stengel getrennt im Verlauf des Jahres, berücksichtigen aber nur die reife Pflanze (Blätter vollständig entrollt). Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1 (S. 80).

Wie zu sehen ist, sinkt der RP- Gehalt im Laufe des Jahres im Blatt ständig ab (17,39 % auf 6,29 %). Ähnlich verhält es sich im Stengel (8,69 % auf 1,03 %), der jedoch in der letzten Probe einen Wert von 2,39 % aufweist. Diesen Anstieg können auch Moon und Pal (1949) nicht erklären.

Die etherextrahierbare Fettfraktion ist ebenfalls im Blatt höher als im Stengel, die Anteile sind jedoch niedrig (1,05 % bis 2,75 % im Blatt und 1,21 % bis 0,53 % im Stengel). Der Verlauf ist der Tabelle zu entnehmen, wobei eine geringe Abnahme im August zu beobachten ist.

Rohfaser ist in den Monaten Juni bis August im Blatt zu 16 % bis 18 % enthalten und verdoppelt sich bis zum Oktober auf über 30 %. Im Stengel beträgt der Anteil 49 % bis 60 %, mit dem niedrigsten Wert im Juni.

Die stickstofffreien Extraktstoffe zeigen im Stengel sehr geringe Schwankungen und liegen zwischen 31,6 % und 34,5 %. Im Blatt liegen die Werte höher, aber ebenfalls sehr konstant zwischen 49,2 % und 56,9 %. Der niedrigere Wert im Stengel ist mit dessen hohem Rohfasergehalt erklärbar.

Tannin ist im Blatt mit bis September ansteigenden Werten zwischen 2 % und 4,6 % vorhanden. Es sinkt jedoch im Oktober wieder auf 2,36 %. Im Stengel finden sich 0,50 % bis 1,0 %. Dieser Tanninverlauf läßt jedoch nicht darauf schließen, daß das Tannin an der Toxizität des Farnes beteiligt ist.

Der Aschegehalt pendelt im Blatt zwischen 5,2 % und 8,2 % im Stengel zwischen 5,2 % und 7,1 % und zeigt keine deutlichen saisonalen Schwankungen.

Siliziumoxid findet sich mit steigender Tendenz zwischen 0,54 % im Juni und 2,69 % im September im Blatt, und bei gleichem Verlauf zwischen 0,37 % und 1,81 % im Stengel.

Im Oktober fallen diese Werte wieder um zirka ein Drittel.

Tab. 1: Zusammensetzung der Trockensubstanz des Adlerfarnes (%)
(modifiziert nach Moon und Pal 1949)

		12 Juni	3 Juli	24 Juli	4 Aug.	25 Aug.	15 Sept.	22 Sept.	6 Okt.
<u>Rohprotein</u>	Blatt :	17,39	16,01	15,63	14,11	12,52	8,13	8,73	6,29
	Stengel:	8,69	5,55	2,55	1,97	1,32	1,03	----	2,36
<u>Ether Extrakt</u>	Blatt :	2,75	1,45	2,75	1,51	1,34	1,31	2,19	1,05
	Stengel:	0,91	1,21	0,64	0,67	0,53	0,62	----	0,80
<u>Rohfaser</u>	Blatt :	18,28	17,19	16,48	26,67	23,91	29,64	33,21	32,78
	Stengel:	49,36	54,72	59,96	59,28	57,68	60,02	----	59,69
<u>N-freie Extraktstoffe</u>	Blatt :	54,04	49,23	56,94	50,38	54,59	54,85	50,50	54,68
	Stengel:	33,89	33,00	31,62	32,37	34,51	34,43	----	32,65
<u>Tannin</u>	Blatt :	2,00	1,47	2,36	2,55	2,80	4,65	4,40	2,36
	Stengel:	0,50	0,71	1,00	1,00	1,00	1,00	----	0,63
<u>Asche</u>	Blatt :	7,54	6,12	8,20	7,33	7,64	6,07	5,37	5,20
	Stengel:	7,15	5,52	5,23	5,71	5,96	6,78	----	5,78
<u>SiO₂</u>	Blatt :	0,54	0,69	1,11	1,14	1,15	1,79	2,69	1,88
	Stengel:	0,37	0,47	1,17	1,19	1,47	1,81	----	1,13
<u>CaO</u>	Baltt :	0,41	0,40	0,64	0,76	0,75	0,84	1,08	0,84
	Stengel:	0,25	0,23	0,28	0,31	0,41	0,40	----	0,30
<u>P₂O₅</u>	Baltt :	0,89	0,74	0,82	0,81	0,45	0,36	0,38	0,18
	Stengel:	0,45	0,28	0,23	0,14	0,17	0,11	----	0,20
<u>K₂O</u>	Blatt :	2,79	2,21	2,46	1,59	1,88	1,18	0,85	0,74
	Stengel:	3,50	2,82	1,63	2,43	2,21	2,25	----	1,03
<u>Cl</u>	Blatt :	0,57	0,51	0,71	0,76	0,89	0,55	0,32	0,41
	Stengel:	0,69	0,63	0,76	0,97	0,97	0,66	----	0,40

Calciumoxid steigt im Blatt von 0,41 % bis 1,08 % im September, im Stengel von 0,25 % bis 0,40 %. Auch hier fallen die Werte zum Oktober um zirka ein Viertel bis ein Fünftel.

Phosphor, als P_2O_5 gemessen, liegt im Blatt von Juni bis Anfang August zwischen 0,9 % und 0,74 %; er fällt dann im Oktober auf 0,18 % ab. Im Stengel liegen die Werte mit 0,45 % im Juni niedriger und sinken bis zum September auf 0,11 % ab, um dann auf 0,2 % im Oktober anzusteigen.

Kaliumoxid findet sich zwischen 2,79 % und 0,74 % mit stetem Abfall von Juni bis Oktober im Blatt. Dieser Abfall vollzieht sich auch im Stengel von 3,5 % auf 1,03 %. Insgesamt gesehen ist der Adlerfarn arm an Kalium.

Chlor weist im Laub Werte zwischen 0,32 % und 0,89 %, im Stengel 0,4 % bis 0,97 % auf, wobei das Maximum im August zu finden ist.

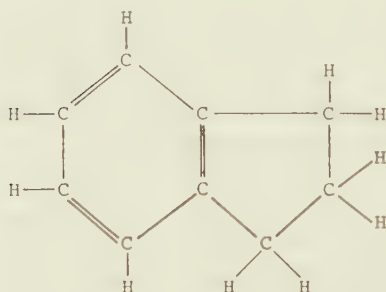
Insgesamt ist der Adlerfarn arm an Mineralien. Vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus ist der junge Adlerfarn mit gutem Heu zu vergleichen, wobei mit zunehmender Reife der ernährungsphysiologische Wert abnimmt und bei zu hoher Farnfütterung ein Proteindefizit entstehen würde (Moon und Pal 1949).

Evans et al (1951b) geben folgende Zusammensetzung des Anfang Juli 1949 geschnittenen Farnes für die Gesamtpflanze (exclusive Rhizom) an:

Rohprotein:	11,67 %	Tannin:	1,14 %
Rohfaser:	36,4 %	Asche:	5,56 %
Etherextrakt:	2,56 %	CaO:	0,46 %
N-freie Extrakte:	45,81 %	MgO:	0,39 %
K ₂ O:	1,71 %	Fe:	246 ppm
Na ₂ O:	0,59 %	Cu:	26 ppm
P ₂ O ₄ :	0,36 %	Mn:	104 ppm
		Co:	0,24 ppm

Im Jahre 1952 wird von Evans und Jones das Enzym Thiaminase nachgewiesen, welches ein Eiweißmolekül ist.

Bei der Suche nach den toxischen Inhaltsstoffen des Adlerfarnes isolieren Hikino et al (1970) eine Verbindung, deren Summenformel sie mit $C_{20}H_{28}O_7 \times H_2O$ angeben. Chemisch beschreiben sie sie mit 2(R),5,7-Trimethyl-4-(2'-hydroxyethyl)-indan-1-on 2- β -D-glucopyranosid. Sie belegen diese Verbindung mit dem Namen Pterosid B. Die Verbindung besitzt den bei Pflanzen seltenen 1-Indanon-Kern, der allen Sesquiterpenen eigen ist.



Indan

In den folgenden Jahren werden von verschiedenen Forschern eine Vielzahl von Sesquiterpenoiden isoliert. Sowohl weitere Pteroside als auch die zugehörigen zuckerfreien Verbindungen (Aglycone), Pterosine genannt (Yoshihira et al 1972) werden gefunden. Es handelt sich dabei um folgende Verbindungen:

Pterosin A (Hikino et al 1972; Yoshihira et al 1972)

B (Yoshihira et al 1971)

C (Hikino et al 1972; Yoshihira et al 1972)

D (Yoshihira et al 1971, 1972)

E (Yoshihira et al 1971, 1972)

F (Yoshihira et al 1971, 1972)

G (Yoshihira et al 1972)

Pterosin H (Kobayashi und Koshimuzu 1980)
I (Kobayashi und Koshimuzu 1980)
J (Fukuoka et al 1972)
K (Fukuoka et al 1972)
L (Fukuoka et al 1972)
N (Yoshihira et al 1978)
O (Saito et al 1975)
P (Saito et al 1975)
V (Kobayashi und Koshimuzu 1980)
Z (Yoshihira et al 1971, 1972)

Pterosid A (Hikino et al 1972)
B (Hikino et al 1972; Yoshihira et al 1971)
C (Hikino et al 1972)
D (Yoshihira et al 1972)
M (Kuroyanagi et al 1974)
P (Saito et al 1975)
Z (Yoshihira et al 1972)

Acetyl- Δ^2 -dehydropterosin B (Saito et al 1975)

Acetylpterosin C (Fukuoka et al 1972)

Benzylpterosin B (Fukuoka et al 1972)

Isocrotonylpterosin (Fukuoka et al 1972)

Palmitylpterosin A (Fukuoka et al 1972)

Palmitylpterosin B (Fukuoka et al 1972)

Palmitylpterosin C (Fukuoka et al 1972)

Phenylacetylpterosin C (Yoshihira et al 1978)

Des weiteren werden isoliert:

Aliphatisches nichttrocknendes Öl (Kwasniewsky 1955)

Amygdalin (Wang et al 1975)

Astragalin (Nakabayashi 1955; Wang et al 1973c; Yoshihira et al 1978)

Benzoessäure (Yoshihira et al 1978)

Bernsteinsäure (Wang et al 1973c)

Catecholamin (Kwasniewsky 1955; Wang et al 1976b)

Catecholtannin (Kwasniewsky 1955; Wang et al 1976b)
Chlorogensäure (Wang et al 1975)
Chinin-Säure (Saito et al 1975)
Dialkyl-Phthalat (Wang et al 1973b)
Ecdyson (Kaplanis et al 1967)
Ecdysteron (Kaplanis et al 1967)
Flavonoide (Nakabayashi 1955; Wang et al 1973a)
Flavonoid-Glykosid (unidentifiziert) (Wang et al 1973b)
Fumarsäure (Wang et al 1973c)
Glycerylpalmitat (Yoshihira et al 1978)
p-Hydroxybenzoesäure (Glass und Bohm 1969)
Isoquercitrin (Wang et al 1973c)
Kaempferol (Yoshihira et al 1978)
Kaffeesäure (Somogyi 1971)
p-Kumaroylchininsäure (Yoshihira et al 1978)
Organische Säuren (Wang et al 1973c)
Pectose-Mucin (Kwasniewsky 1955)
Ponasteron (Takemoto et al 1968a, 1968b)
Ponasterosid A (Takemoto et al 1968a, 1968b)
Pterolactam (Takatori et al 1972)
Pteroquilin (Kwasniewsky 1955; Wang et al 1976b)
Quercetin (Wang et al 1975)
Rutin (Pamukcu et al 1980a)
Shikimisäure (Evans und Osman 1974)
ß-Sitosterol (Yoshihira et al 1978)
Stärke (Kwasniewsky 1955)
5-Stigmastan-3,6-dion (Yoshihira et al 1978)
Taxifolin (Evans et al 1982b)
Tilirosid (Wang et al 1973c)
Vanillin (Yoshihira et al 1978)
Vanillinsäure (Glass und Bohm 1969)
Wallichosid (Sengupta et al 1976)

Der durch Adlerfarn ausgelösten Vitamin B₁-Avitaminose wird als ursächlicher Faktor die Thiaminase I im Adlerfarn zugeordnet.

Bei der progressiven Atrophie der Retina des Schafes, der kanzerogenen Wirkung und dem spezifischen Vergiftungssyndrom des Rindes ist der oder die auslösende(n) Inhaltsstoff(e) noch nicht bekannt (Evans et al 1982b; Hirono et al 1982; Hosaka et al 1983). Die Identität oder Verschiedenheit der die unterschiedlichen Syndrome auslösenden Agentien ist deshalb unklar und wird in der Literatur diskutiert (Evans 1979; Evans et al 1972a; Watson et al 1972a).

6.1 Toxikologische Wirkungen der Farninhaltsstoffe

Die Toxikologie des Adlerfarnes und dessen Inhaltsstoffe ist am besten als Wirkung der Gesamtpflanze bekannt. Seitdem versucht wird, den toxischen Inhaltsstoff für das jeweilige Vergiftungsbild durch Extraktions- und Konzentrationsverfahren zu bestimmen sind auch einige Eigenschaften des einen oder anderen Inhaltsstoffes untersucht.

Eine Sonderstellung nehmen die Versuche zur Wirkung der Exkrete von farngefütterten Tieren (Milch etc.) und die Untersuchungen über toxische Metaboliten der Farninhaltsstoffe ein.

Die toxikologischen Wirkungen, die an dieser Stelle erläutert werden, sind nicht durch die Thiaminase I bedingt und somit ätiologisch ungeklärt. Es werden hier die wichtigsten Wirkungen der Adlerfarntoxine und die Erkenntnisse besprochen, von welchen aus Schlüsse auf den toxischen Faktor und dessen Wirkungsmechanismus zu ziehen sind.

6.1.1 Gesamtpflanze

6.1.1.1 Hepatotoxizität

Beschreibungen über Veränderungen der Leber, die bei der Verfütterung von Adlerfarn bzw. -Extrakten an Tiere auftreten, sind zahlreich. Yamane et al (1975a, 1975b, 1975c, 1975d) und Yoshioka et al (1973) würdigen die degenerativen Veränderungen an der Leber, indem sie sie pathogenetisch für das Auftreten der hämorrhagischen Diathese mitverantwortlich machen. Evans et al (1982b) erwähnen hingegen in ihrer umfassenden Abhandlung über die Adlerfarnvergiftung des Rindes keine pathologischen Befunde der Leber. Schon sehr früh werden fokale Lebernekrosen, zentrilobuläre Lebernekrosen und subkapsuläre, fettige Metamorphosen einzelner Leberabschnitte beschrieben (Naftalin und Cushnie 1954a). Gorišek und Maržan (1965) beschreiben "schwere morphologische Leberschädigungen", die sich bei allen Versuchskälbern "in Form atrophierter Läppchen, blutreicher Kapillaren und zentrilobulärer Leberzelldissoziationen" finden. "Die Leberzellen sind dabei degeneriert und teilweise verfettet". Diese Befunde (zentrilobuläre Lebernekrose, fettige Degeneration) werden von Pamukcu et al (1967) bestätigt. Bei zwei Tieren sehen sie dies häufig in der Nähe der Pfortader. Degenerative Leberveränderungen, von der fettigen Metamorphose mit portaler Fibrose bis zur Leberzirrhose, beschreiben Mugeru und Nerito (1968) bei Feldbeobachtungen und ordnen sie der chronischen Adlerfarnaufnahme zu. Auch Rajendran et al (1983) finden bei der histologischen Untersuchung der Leber von Kälbern nach längerer Adlerfarnaufnahme neben zentrilobulären Lebernekrosen zahlreiche fokale Nekrosen von unregelmäßiger Gestalt und Größe, die sie als ischämische Infarkte bezeichnen. Diese Infarkte bringen sie, wie andere Autoren (z. B. Naftalin und Cushnie 1954a) ursächlich mit den darin nachweisbaren Bakterien in Verbindung.

Hervorzuheben ist die Übereinstimmung in den Befunden bezüglich des Vorliegens von zentrilobulären Lebernekrosen

und den ausgeprägten degenerativen Veränderungen der Leberzellen und des Lebergewebes (bis hin zur Zirrhose).

Ebenfalls interessant sind Veröffentlichungen über das neoplastische Verhalten des Lebergewebes bei der Adlerfarnintoxikation. Ohne die Ursache der Hämaturia vesicalis bovis chronica zu kennen, beschreibt Pamukcu (1955) in seiner pathologischen Studie über die Hämaturia vesicalis bovis chronica in der Türkei angiomatöse Veränderungen in der Leber einer Kuh (bei 93 untersuchten Tieren). Daß dies kein Einzelfall ist, belegen die Beobachtungen von Mugeru und Nerito (1968) und McKenzie (1978). Bei Untersuchungen in Kenia und Australien finden die Untersucher bei Kühen, die an Hämaturia vesicalis bovis chronica leiden, multiple Hämangiome in der Leber. Sie schreiben dies der chronischen Adlerfarnaufnahme zu.

El-Mofty et al (1980) beobachten eine deutliche Präferenz der karzinogenen Wirkung der Adlerfarninhaltsstoffe für die Leber. Sie finden bei der ägyptischen Kröte, Bufo regularis, nach Adlerfarnverabreichung mehr als doppelt so viele Hepatome wie Ileum-Tumoren.

6.1.1.2 Knochenmarkstoxizität, hämatologische Befunde und Mitosehemmung

Die verschiedenen hämatologischen Befunde und die zugehörigen Knochenmarksbeobachtungen entsprechend der jeweiligen Species, wurden ausführlich beschrieben. Sie führen zur aplastischen Anämie (Naftalin und Cushnie 1956). Die besondere Empfindlichkeit des Rindes gegenüber dem "aplastic anaemia factor" wird klar hervorgehoben (Evans 1976a; Evans et al 1982a).

Die Möglichkeit, daß die Aplasie des Knochenmarkes auf einer Mitosehemmung der Stammzellen beruht, wird früh in Erwägung gezogen (Austin 1964; Evans et al 1958a) und für zutreffend befunden (Evans 1964; Kitahara 1974).

Die gleichen Autoren beziehen in ihre Überlegungen ebenso andere Gewebe, wie Darmschleimhaut, epitheliales Gewebe und Bindegewebe ein. Für die Darmschleimhaut wird dies von Mason (1965) und Evans (1968, 1979) bestätigt.

Von prinzipieller Bedeutung sind die ausführlichen histologischen Untersuchungen von Kitahara (1974). Er dehnt die Beeinflussung der Zellteilung auf alle sich physiologischerweise schnellteilenden Gewebe aus und schreibt wie folgt: Die markanten, krankhaften Veränderungen wurden vor allem in Zellen gefunden, die eine rapide physiologische Proliferation aufweisen; dies sind die Zellen des lymphatischen Systems, die hämopoietischen Zellen des myelogenen Systems, die Zellen des Darmepithels und der Spermatogenese. Diese Zellen litten besonders an Störungen in der Phase der Mitose. Des weiteren wurden während der postmitotischen Reparaturphase die Bindegewebszellen der Arteriolenwände gestört (Kitahara 1974). Dies könnte die Ursache der von Evans (1968) erwähnten Veränderungen der Grundsubstanz und der endothelialen Zellen sein.

Die Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß sich im Adlerfarn ein Stoff (mehrere Stoffe?) befindet, der die Mitose zu hemmen vermag, also als "Mitosegift" bezeichnet werden kann.

6.1.1.3 Embryo- und Fetotoxizität; Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität

Die Beobachtung, daß die Adlerfarnvergiftung bei trächtigen Kühen eine Schädigung des Kalbes im Mutterleib verursachen kann, wurde schon erwähnt.

Ein diesbezüglicher Versuch mit einer Säugetierspecies wurde von Yasuda et al (1974) durchgeführt. Sie veröffentlichten embryotoxische Effekte einer 33 %igen Adlerfarn-diät (in der Trockensubstanz) bei tragenden Mäusen und finden signifikante Unterschiede zur Vergleichsgruppe in Form

einer intrauterinen Wachstumssuppression der Feten, Erhöhung der Skelettvariationen, Verzögerung der Ossifikation (Brustbein), bei den Rippen Fusionen von Knochenteilen sowie Unterschiede der Qualität der Mißbildungen (Diaphragmamißbildungen und Polydaktylie sind bei der Maus selten).

Bei der japanischen Wachtel stellt Prorok (1978) Schnabeldeformationen, Knochenanomalien und das Auftreten von Anophthalmie fest.

Der Hinweis von Austin (1964) und Evans et al (1958a) auf den Embryo/Fetus als ein weiteres Gewebe schneller Zellproliferation erscheint deshalb gerechtfertigt.

Da die grundlegenden Reaktionsmechanismen, die zu karzinogenen, mutagenen und teratogenen Wirkungen führen ähnlich sind (Frimmer 1977), können diese drei Aspekte in toto abgehandelt werden. Dieser Themenkomplex wird ausführlich bei Evans (1968, 1976a, 1979) und Evans et al (1982a) erörtert.

Herauszuheben ist hier, daß der Adlerfarn ein (oder mehrere?) potentes Kanzerogen und Mutagen beinhaltet. Das Spektrum der betroffenen Species ist groß und die Organspezifität der Tumoren variiert von Species zu Species (Pamukcu 1974a).

6.1.2 Exkrete und Metaboliten

Milch. Die Milchdrüse als mögliches Exkretionsorgan originaler oder metabolisierter Farntoxine wird von Evans et al (1972a) beschrieben. Sowohl beim Rind als auch bei der Maus wird die Ausscheidung der toxischen Substanz(en) mit der Milch beschrieben. Beim Kalb können typische Blutbildveränderungen, bei der Maus Adenokarzinome der Lunge induziert werden.

Wird die Milch von Adlerfarn-gefütterten Kühen an Ratten verabreicht, so bilden sich Darm- und Blasentumoren. Rinder müssen demnach ein Kanzerogen mit der Milch ausscheiden.

Die Vollmilch induziert Tumoren bei der Ratte nach p. o. Verabreichung. Die Diethyl-Ether-Fraktion der Milch zeigt nach der Implantation der Fraktion mit Cholesterol-Pellets in die Harnblase der Maus Kanzerogenität (Pamukcu et al 1976a; Wang et al 1976b). Pamukcu et al (1978) fügen zu dem Gesagten noch die Mutagenität der Fraktion im Ames Test (*Salmonella typhimurium* TA 98/100) hinzu. Sie zeigen die hohe akute Toxizität der Diethyl-Ether- und Ethyl-Acetat-Fraktion nach i. p. Injektion bei der Maus auf, wobei der Tod nach sechs Stunden bis fünf Tagen post injectionem eintritt. Pathologisch-anatomisch finden sich eine fettige Leberdegeneration und petechiale Hämorrhagien auf den serösen Membranen.

Die Chloroform-Methanol-Fraktion von Milch von Kühen die mit Adlerfarn gefüttert werden, ergibt bei Mutationsversuchen mit *Bacillus subtilis* Stamm 17 A und 45 T und *Salmonella typhimurium* T 98 und T 100 sowohl für den Stamm 45 T und T 100 positive Ergebnisse (Istanbulluoglu et al 1981).

Urin. Ein großangelegter Versuch zur Untersuchung des Urins von Rindern aus enzootischen Hämaturiegebieten wird von Georgiev et al (1964) durchgeführt. Extrakte des Urins werden in Paraffin suspendiert. Die Paraffinkügelchen werden operativ in die Harnblase von Ratten, Hunden, Schafen und Kälbern mit unterschiedlicher Dosierung implantiert. Weißen Mäusen wird dreimal wöchentlich je ein Tropfen auf die Rückenhaut aufgetragen. Die Schafe und Ratten ergeben keine auswertbaren Versuchsergebnisse. Beim Kalb und Hund zeigen sich nach unterschiedlicher Versuchsdauer als entscheidende Befunde eine Hypertrophie der Blasenschleimhaut, die angiomatösen und adenomatösen Veränderungen sowie bei den Kälbern ein nekrotisierendes Papillom in der Blasenschleimhaut. An den betupften Hautstellen entwickeln sich bei den Mäusen alle tumorösen Formen vom Papillom bis zum Karzinosarkom. Aus den Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß ein kanze-

rogener Stoff im Harn ist. Ob es sich dabei um die originale Substanz oder einen Metaboliten handelt läßt sich nicht beurteilen.

Bei einem ähnlichen Versuchsaufbau mit Mäusen, denen Pamukcu et al (1966) eine saure bzw. nichtsaure Urinfraktion von Adlerfarn-gefütterten Kühen (in Cholesterolpellets suspendiert) implantieren, findet sich eine signifikant höhere Karzinomhäufigkeit in der Harnblase als in der Vergleichsgruppe. Obwohl die Autoren dabei von kanzerogenen Metaboliten sprechen, ist dies auch hier aus der Versuchsanordnung nicht abzuleiten.

Untersuchungsergebnisse zur Mutagenität des Farntoxins und der Ausscheidung des Mutagens über Urin und Galle veröffentlicht Makino (1981).

Metaboliten im Urin und Milch. Georgiev et al (1964) kommen nach ihrer Versuchsreihe (zur lokalen Kanzerogenese bei der Implantation von Paraffinkügelchen, die mit Urinextrakten von Rindern aus Hämaturiegebieten getränkt sind) aufgrund der Tatsache, daß bei zwei Species präkanzeröse Zustände der Blasenschleimhaut induziert werden, zu dem Schluß, daß der auslösende Faktor einer Metabolisierung im Rind unterliegen müsse; dieser Metabolit zeigt dann auch bei anderen Species kanzerogene Wirkungen.

Die Versuchsanordnungen von Pamukcu et al (1966) und Pamukcu et al (1976a) lassen keine eindeutigen Schlüsse auf eine stattgehabte Metabolisierung oder nötige Metabolisierung des kanzerogenen Stoffes im Adlerfarn bzw. im Urin von mit Adlerfarn gefütterten Kühen zu. Die Interpretation durch die Autoren ist zweideutig. Zum einen wird unter Verweis auf Pamukcu et al (1966) festgestellt, daß im Urin ein oder mehrere kanzerogene Metaboliten vorhanden seien (Pamukcu et al 1970a), zum anderen aber wird deutlich, daß es unbekannt ist, ob die Kanzerogenität einem Farninhaltsstoff selbst oder dessen Metaboliten zuzuschrei-

ben ist (Pamukcu et al 1970a, 1970b). Bei empfindlichen Tierarten scheint indes eine Metabolisierung zur Entfaltung der kanzerogenen Aktivität nicht nötig zu sein (Maus, Implantationstechnik in der Harnblase) (Pamukcu et al 1970a).

Die unterschiedliche Organpräferenz der kanzerogenen Wirkung des Adlerfarnes bei verschiedenen Species versucht Pamukcu (1974a) mit möglichen speciesabhängigen Metabolisierungsunterschieden zu erklären.

Hatcher et al (1978) sehen in den Ergebnissen ihrer Versuche Hinweise auf die Notwendigkeit der Metabolisierung zur Entfaltung der Wirkung des Adlerfarninhaltsstoffes. Verfüttert man gewisse Fraktionen (s. o.) von Adlerfarnextrakten an Ratten, so zeigen sie eine kanzerogene Wirkung. Der Nachweis der Mutagenität mit *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 98 verläuft negativ. Die Fraktionen werden an Ratten verfüttert und deren Urin mit Hilfe von *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 98 auf Mutagenität getestet. Die kanzerogenen Fraktionen zeigen dabei mutagene Aktivität bei *Salmonella typhimurium* TA 100.

Einen vergleichbaren Versuch wie Hatcher et al (1978) stellen Pamukcu et al (1980b) an.

Bei der Prüfung auf Mutagenität mit Hilfe von *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 98 bestätigen sie die Ergebnisse von Hatcher et al (1978). Die Korrelation zwischen Mutagenität und Kanzerogenität läßt ihre Folgerung schlüssig erscheinen, daß die metabolische Aktivierung des Karzinogens des Adlerfarns nötig ist, um das Mutagen entstehen zu lassen.

Pamukcu et al (1978) testen bei farngefütterten Kühen mit Hilfe der Implantationstechnik die Milch und deren Fraktionen auf ihre Kanzerogenität und akute Toxizität für die Maus und die Mutagenität im *Salmonella typhimurium*-Testsystem (TA 98, TA 100). Sie stellen fest, daß in der Milch

ein Kanzerogen, Mutagen und hochtoxischer Stoff für die Maus enthalten sein muß und postulieren, daß es sich dabei um Metaboliten handelt. Aus der Versuchsanordnung ist dies jedoch nicht herleitbar.

Metabolitenbildung im Darm. Die Möglichkeit, daß die Darmflora an der Metabolisierung des Farnkarzinogens beteiligt ist, leiten Sumy et al (1981) aus ihrem Fütterungsversuch mit keimfreien Ratten ab. Weitere Hinweise auf eine eventuelle Metabolisierung ergeben sich aus den Ausführungen bei Punkt 6.1.4.3 : "Wechselwirkung zwischen Enzymen und Adlerfarn".

6.1.3 Stoffwirkungen

Umfangreiche Untersuchungen zur toxikologischen Wirkung verschiedener Farninhaltsstoffe werden von Saito et al (1975) und Yoshioka et al (1978) durchgeführt. Saito et al (1975) untersuchen die Pterosine A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, N, O, P, Z, die Pteroside B, C, D, P, Z, das Palmitylpterostin B, Acetyl- Δ^2 -dehydropterostin B, Acetylpterostin C sowie Chininsäure auf zytotoxische Wirkungen (HeLa-Zellen) und kanzerogene Eigenschaften bei Wistar Ratten (eine Kontrollgruppe und eine Gruppe mit getrockneten Farnblättern besteht aus Fisher Ratten). Sie stellen bei Pterostin A, B, C, E, F, G, I, L, N, O, P und Z sowie dem Pterosid D zytotoxische Effekte unterschiedlichen Grades bei verschiedenen Konzentrationen fest. Für die Reinsubstanzen (Pterostin B, Pterosid B) ergibt sich keine kanzerogene Potenz. Dagegen weisen die Extrakte aus der Gesamtpflanze karzinogene Eigenschaften auf (Benzolextrakt 4/14, Ethylacetat 1/14, Methanolextrakt 2/16, Extraktions-Rückstand 1/10). Die zytotoxischen Eigenschaften werden von den Autoren bei allen untersuchten Pterosinen und Pterosiden als gering eingestuft.

Yoshihira et al (1978) fraktionieren den Adlerfarn und isolieren aus den Fraktionen sehr viele chemische Verbindungen, in der Mehrzahl Sesquiterpenderivate wie Pterosine

und Pteroside. Diese testen sie auf zytotoxische Eigenschaften mit HeLa-Zellen und Kanzerogenität an Wistar oder Fisher Ratten. Akute Toxizitäts-Teste am Tier werden mit Ratten und Mäusen durchgeführt. Die Substanzen und Fraktionen werden p. o. verabreicht.

Von Yoshihira et al (1978) werden Pterosin A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, M, N, O, P, Z, Pterosid A, B, C, D, G, P, Z, Acetylpteriosin C, Benzoyl-Pteriosin B, Isocrotonylpteriosin B, Palmitylpteriosin A, B, C, Phenylacetylpteriosin C, Acetyl- Δ^2 -Pteriosin B, Wallichosid sowie Glycerylpalmitat, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Vanillinsäure, Vanillin, Kaempferol, Astragalin, Tilirosid, 8-Kumaroylchininsäure, 8-Sitosterol, Stigmast-4-en-3-on und 5- α -Stigmasten-3,6-dion untersucht. Bei sehr vielen Fraktionen und Subfraktionen finden die Autoren relevante Aktivitäten im HeLa-Zell-Test und die Anzeichen ausgeprägter akuter Toxizität im Tierversuch. Bei weiterer Fraktionierung und Reindarstellung der Komponenten ist dies jedoch nicht mehr im gleichen Umfang feststellbar. Die Autoren betonen die Aktivitäten im HeLa-Testsystem für Pteriosin A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, N, O, P, Z, für Pterosid A, B, C, D, P, Z, Palmitylpteriosin, Acetyl- Δ^2 -dehydropteriosin und Acetylpteriosin. Die Mitoseraten sind gesenkt. Die Aktivitäten entsprechen aber insgesamt nicht den Erwartungen der Autoren. Die Versuche zur akuten Toxizität mit Maus und Ratte erbringen ebenfalls nicht die gewünschten Ergebnisse.

Bei der Untersuchung der Kanzerogenität gelangen Yoshihira et al (1978) zu vergleichbaren Ergebnissen wie Saito et al (1975).

In einem weiterführenden Versuch untersuchen Saito et al (1975) die ^3H -Leucin-Aufnahme der HeLa-Zellen und folgern, daß die chlorhaltigen Verbindungen (wie z. B. Pteriosin F) toxischer sind als die chlorfreien (wie z. B. Pteriosin B).

Kobayashi und Koshimuzu (1980) testeten die Zytotoxizität von isolierten Pterosinen an *Paramecium caudatum*, einem Ziliaten. Pterosin F, H, I, O und V zeigen eine ähnlich hohe Zytotoxizität, was die Autoren auf die Hydrophobie der vorhandenen Seitenketten zurückführen. Pterosin A und B (hydrophil) zeigen keinen Effekt auf *Paramecium caudatum*. Gleichzeitig wird von den Autoren der Effekt der isolierten Pterosine auf sich entwickelnde Seeigelembryonen untersucht. Verglichen wird die Aufnahme von ^3H -Thymidin in die Zelle des Embryos. Bei den Pterosinen ergibt sich keine Abnahme. 4-Nitro-quinoline-1-oxid senkt die Aufnahme von ^3H -Thymidin, da es sich mit der DNS in eukariotischen Zellen verbindet. Der Wirkungsmechanismus erscheint daher nicht mit dem der Pterosine identisch zu sein. Pterosin F und O entwickeln die höchste toxische Wirkung. Pterosin H, I und Z sind halb so effektiv. Die Ester des Pterosin B (Acetat- und Benzoat-Ester) sind toxischer als das Pterosin B selbst. Das Benzoat-Pterosin entspricht in der Toxizität dem Pterosin O.

Die mutagenen Fähigkeiten des Adlerfarnes sind in der Literatur hinreichend belegt. Die Mutagenität gewisser Adlerfarnextrakte wird von Evans et al (1967) für *Drosophila* beschrieben. Der T-4-bakteriophagen Reversionstest für einen Extrakt verläuft mit *Escherichia coli* positiv (Roberts et al 1971).

White et al (1983) wählen eine Variante des Mutagenitätstests mit *Salmonella typhimurium* (TA 100 / TA 98), indem sie Ratten-Leber-Mikrosomen zur Aktivierung potentieller mutagener Substanzen zufügen. Der Acetonauszug ergibt positive Ergebnisse für TA 98 bei der Anwesenheit von Mikrosomen.

Im Experiment läßt sich die Zytotoxizität der Ether-Methanol-Fraktion bei Poly-A⁻-Mutanten von *E. coli* nachweisen (Wang et al 1973a, 1973b, 1976a). Die wachstums-suppressive Eigenschaft der Ether-Methanol-Fraktion wird der darin enthaltenen Bernstein- und Fumarsäure zugeordnet (Wang et al 1976a).

Eine weitere Eigenschaft der Ether-Methanol-Fraktion des Farnes ist die akute Toxizität und die geringe Kanzerogenität für die Maus. Analysen haben in dieser Fraktion Dialkylphthalat, Bernstein- und Fumarsäure, Astragalin und Isoquercitrin sowie Flavonoid-Glykoside ergeben (Wang et al 1973a, 1973b).

Tilirosid, Chlorogensäure, Amygdalin und Quercetin sind nicht kanzerogen für die Maus (Wang et al 1975).

Die Kanzerogenität der Flavonoide, Indanone, Catecholamine, des Pteriquillin und Pterolactams wird von Wang et al (1976b) ausgeschlossen.

Ebenso ist Kaempferol und Rutin im Mutationstest mit *Salmonella typhimurium* TA 98 und TA 100 nicht mutagen (Wang et al 1976b).

Yoshihira et al (1978) schließen die Kanzerogenität des im Adlerfarn enthaltenen Pterolactams aus. Diese Auffassung vertreten auch Wang et al (1976b).

Einige Substanzen sind hier von besonderem Interesse und sollen einzeln besprochen werden. Sie wurden von manchen Autoren lange favorisiert, können jedoch nach intensiver Forschung als ursächliches Toxin ausgeschlossen werden.

Quercetin und Kaempferol. Quercetin und Kaempferol sind als Aglykone von Astragalin, Isoquercitrin, Rutin und Tilirosid im Adlerfarn enthalten.

Die Mutagenität von Quercetin bei *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 98 ist von verschiedenen Autoren beschrieben (Evans et al 1982b; Hirono et al 1981; Pamukcu et al 1980c; Wang et al 1976b).

Bei der Verabreichung von Quercetin und Kaempferol p. o. an Ratten (Norwegian strain) beobachteten Pamukcu et al (1980a; 1980c) Darmtumoren in vergleichbarer Häufigkeit wie bei einer 33 %igen Adlerfarndiät. Die Tumorqualitäten entsprechen einander. Bei der Blasentumorhäufigkeit ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen bei der Farndiät (74 %) und der Quercetin/Kaempferol-Diät (20 %) ersichtlich. Quercetin ist ein Blasen- und Darmkarzinogen für die Ratte (Pamukcu et al 1980a).

Es liegt aber ein weiteres Karzinogen in der wässrigen Fraktion des Methanolauszuges des Adlerfarnes vor, das nicht identisch mit Quercetin ist (Pamukcu et al 1980a).

Diese Feststellung der Kanzerogenität des Quercetin ist jedoch in der Literatur nicht unwidersprochen.

So stellen Wang et al (1976a) fest, daß diese Substanz bei der Maus (Pellet-Implantationen in die Harnblase) keine tumorinduktiven Eigenschaften besitzt.

Bei ACI-Ratten weist Hirono et al (1981) für Quercetin und Rutin p. o. keine Kanzerogenität nach. Sie vermuten eine mögliche Stammspezifität, da der Versuch von Pamukcu et al (1980c) mit einer anderen Rasse durchgeführt wird. Gleichzeitig geben sie zu bedenken, daß keinerlei Unterschiede der Testgruppe zu der Kontrollgruppe gefunden werden. Dies ist um so erstaunlicher als ACI-Ratten ein sehr gutes Testobjekt für die kanzerogenen Eigenschaften des Adlerfarnes und damit dessen Toxins sind. Sie kommen deshalb zu dem Schluß, daß Quercetin nicht das Kanzerogen im Adlerfarn ist.

Dies erscheint plausibel, da Pamukcu et al (1980a) ein zweites Karzinogen neben Quercetin im Adlerfarn postulieren.

Shikimi-Säure. Evans und Osman (1974) vergleichen die toxiologischen Symptome des Adlerfarnes bei Mäusen und die

Schäden die durch Shikimi-Säure (3a,4a,5β-Trihydroxy-1-cyclo-hexen-1-carboxylsäure) bei Mäusen entstehen.

Neun von 14 Tieren, denen sie Shikimi-Säure entweder p. o. oder i. p. verabreichen, entwickeln kanzeröse oder präkanzeröse Läsionen. Es liegen Adenome der Magenschleimhaut, Lungenadenome und eine leukämische Infiltration verschiedener Organe vor.

Die Mutagenität der Shikimi-Säure wird im Tierversuch mit Mäusen verifiziert.

Trotz dieser positiven Ergebnisse führen die Autoren an, daß aufgrund anderer Langzeitversuche ein anderes starkes Karzinogen bzw. Toxin im Farn enthalten sein muß. Die Shikimi-Säure kommt also nicht als Farntoxin in Betracht.

Hirono et al (1977) belegen in ihrem Versuch, daß die Shikimi-Säure für ACI-Ratten nicht kanzerogen ist. Sie schließen damit die Shikimi-Säure als Adlerfarnkanzerogen aus.

Der Mutagenitäts-Test im Salmonella typhimurium-System (TA 98 / TA 100) verläuft für Shikimi-Säure negativ (Wang et al 1976b).

Evans (1979) schließt nach intensiver Abwägung der Versuchsergebnisse die Shikimi-Säure als Adlerfarn-Toxin aus.

Tannin. Wird aus Adlerfarn ein Ether-Methanol-Extrakt gewonnen, so ist dieser toxisch für Mäuse, zytotoxisch für Mutanten von E. coli, aber von nicht sehr hoher kanzerogener Potenz (Wang et al 1973a). Der verbleibende Rückstand zeigt hingegen sehr große toxische Wirkung auf Mäuse und sehr hohe Kanzerogenität. Sowohl bei der Implantationstechnik mit Cholesterolpellets in die Harnblase von Mäusen als auch bei parenteraler Verabreichung an neugeborene Tiere ergeben sich positive Versuchsergebnisse. Der Rückstand erweist sich jedoch als nicht zytotoxisch für die verwendeten Mutanten von E. coli (Wang et al 1973a).

Tannin wird von Wang et al (1975) aus diesem Rückstand isoliert. Sie bestätigen die von ihm und seinen Mitarbeitern beobachteten Eigenschaften (1973a) und sehen im Tannin ein "cancerogenic principle" des Adlerfarnes.

Wang et al (1976a) stützen dies. Wird mit der Implantationsmethode in die Harnblase der Maus das Tannin der tanninhaltigen Fraktion, der tanninfreie Rückstand, die n-Butanol- und Methanol-Fraktion untersucht, so ist bei allen Versuchen eine hohe Blasentumorrates feststellbar. Tannin zeigt die höchste Toxizität bei i. p. Injektion bei Mäusen und weist auch die höchste kanzerogene Potenz auf. Keine der untersuchten Fraktionen und Rückstände (inklusive Tannin) zeigen Einflüsse auf die Mutanten von E. coli.

In ihrem zusammenfassenden Artikel verweisen Wang et al (1976b) auf die Kanzerogenese bei der Maus nach der Implantation von tanninhaltigen Cholesterolpellets in die Harnblase und die Fibrombildung an der Injektionsstelle bei s. c. Verabreichung von Tannin.

Sie schränken jedoch ein, daß Tannin nicht mutagen auf Salmonella typhimurium TA 100 und TA 98 wirkt. Des weiteren zeigt sich bei p. o. Verabreichung keine Kanzerogenität.

Dies steht im Widerspruch zur fundamentalen Eigenschaft des Adlerfarnes bei p. o.-Gabe Tumoren induzieren zu können.

Sie kommen zu dem Schluß, daß Tannin nicht das gesuchte Toxin des Adlerfarnes ist.

Das stellen auch Hatcher et al (1978) fest. Sie bestätigen die lokale Kanzerogenität des Tannins. Wird neugeborenen Ratten Tannin s. c. injiziert, so bilden sich zu 80 % maligne fibröse Histiozytome an der Injektionsstelle. Auch p. o. lassen sich bei der Ratte für die organische tanninhaltige Fraktion (I) keine kanzerogenen Eigenschaften belegen (72 Wochen Fütterungsdauer). Ein positives Ergebnis bringt jedoch die tanninfreie wässrige Fraktion (II). Die Chloroform-extrahierte Fraktion (III) ist kanzerogen.

Keine der drei Fraktionen ist mutagen im Mutationstest mit *Salmonella typhimurium* TA 100 und TA 98.

Werden die Fraktionen an Ratten verfüttert, so ist der Urin der Ratten bei Fraktion II und III mutagen für *Salmonella typhimurium* TA 100, nicht für TA 98.

Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß das Toxin metabolisiert werden muß, bevor es seine Mutagenität entfalten kann.

Hatcher et al (1978) sehen in der mangelnden kanzerogenen Potenz des Tannins bei der p. o. Verabreichung und der kanzerogenen Potenz der tanninfreien Fraktion (II) klare Hinweise darauf, daß das Tannin nicht das kanzerogene Adlerfarntoxin ist.

Zu dem gleichen Resultat gelangen Pamukcu et al (1980b). Sie klammern deshalb Tannin aus ihren Überlegungen zur Suche des Adlerfarntoxins aus.

6.1.4 Sonstige Erkenntnisse

6.1.4.1 Beeinflussung der Toxizität durch Konservierung und Bearbeitung

Versuchsergebnisse, die eine Interpretation in dieser Richtung ermöglichen sind zahlreich. Eine Überlappung mit Einflüssen seitens der Pflanze ist verständlicherweise häufig der Fall. Dementsprechend oft finden sich widersprüchliche Feststellungen zu diesem Gesichtspunkt. Moon und Raafat (1951) berichten, daß die Toxizität durch Trocknen mit Heißluft von 150 °C bis 130 °C sinkt.

Weder das kurze Häckseln noch die Trocknung des Farnes im heißen Luftstrom verändert die Toxizität des Adlerfarnes bei der Ratte (Mori et al 1977).

Wird der Adlerfarn 30 bis 45 Minuten bedampft, so zeigt er keine toxischen Wirkungen mehr für das Rind (Evans et al 1954b). Demgegenüber finden Naftalin und Cushnie (1956) keinerlei Wirkung bei einer fünfminütigen Behandlung mit 100 °C heißem Dampf. Eine gewisse Wirkung des Bedampfens ist aber feststellbar (Evans et al 1958b).

Durch Silieren läßt die Giftigkeit des Farnkrautes stark nach; sie geht vielleicht sogar ganz verloren (Gregorović et al 1962).

In Japan wird der Adlerfarn häufig nach einer fünf bis zehnminütigen Behandlung mit kochendem Wasser als Gemüse von Menschen verzehrt. Bei einer entsprechenden Versuchsanordnung wird eine verminderte Kanzerogenität dieses 'Gemüses' für die Ratte festgestellt (Hirono et al 1970). Weitere Zubereitungsformen in Japan sind das Kochen des Farnes mit Na-Bicarbonat oder Holzasche, und das Einsalzen und nachfolgende Abkochen des Farnes. Alle drei Behandlungsverfahren setzen die Kanzerogenität im Testtier Ratte erheblich herab (Hirono et al 1972).

Auch die Lagerung von getrocknetem Farn hat Einfluß auf die toxischen Wirkungen. Die Kanzerogenität nimmt bei einem Versuch von Kawai et al (1981) mit zunehmender Lagerung ab.

6.1.4.2 Wirkungsmodifizierende Substanzen

Um die Beeinflussung der Kanzerogenität des Adlerfarnes durch parenterale Vitamin B₁-Gaben zu untersuchen, verabreichen Pamukcu et al (1970b) Ratten, die eine Thiaminase I freie adlerfarnhaltige Ration (autoklaviert) bekommen, 2,0 mg Thiaminhydrochlorid s. c.. Hierbei stellen sie bei den optimal mit Vitamin B₁ versorgten Tieren eine deutliche Erhöhung der Blasentumoren fest. Die Darmtumorrates bleibt unverändert. In der Summe erhöht sich also die Tumorrates durch Vitamin B₁-Gaben.

Ähnliche Versuche führen Pamukcu et al (1971a, 1971b) mit Phenothiazin durch.

Phenothiazin führt zu einer Erhöhung der Benzpyren-Hydroxylase-Aktivität in der Leber, Dünndarmmucosa und Niere. Dies ist der Ausdruck einer Stimulierung der mikrosomalen Enzyme. Unter dieser besonderen Stoffwechsellaage wird eine Verminderung der Tumorrates bei der Ratte in Darm und Harnblase

um 60 % beobachtet. Ob dies eine direkte oder indirekte Wirkung (erhöhte mikrosomale Enzymaktivität) des Phenothiazins ist, wird von den Autoren diskutiert (Pamukcu et al 1971b).

Fügt man dem Trinkwasser von Ratten, die mit Adlerfarn gefüttert werden 0,01 % Na-Nitrat bei, so steigt die Häufigkeit der Harnblasenkarzinome an (Pamukcu 1974a).

In der Veröffentlichung von Pamukcu et al (1977c) machen die Autoren weitere Angaben zu diesem Problem: wird der Darm-pH bei der Ratte durch die Verabreichung von NaHCO_3 angehoben, so steigt die Blasen-tumorhäufigkeit signifikant, die Darm-tumorrates hingegen fällt um mehr als 50 %.

CaCl_2 (Kalziumchlorid) senkt bei p. o. Verabreichung (20 mg/g Diät) sowohl die Darm-tumorrates als auch die Harnblasen-tumorrates signifikant. BHA (butyliertes Hydroxyanisol) (5 mg/g Diät) und Disulfiram (5 mg/g Diät) senken die Darm-tumorhäufigkeit und Polyvinylpyrrolidin (PVP) senkt die Blasen-tumorrates signifikant ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$).

Die Beobachtung von Pamukcu et al (1971b), daß Phenothiazin die kanzerogene Wirkung des Adlerfarnes beeinflusst, versuchen Idrus et al (1977) für die knochenmarksschädigende Wirkung des Adlerfarnes nachzuvollziehen. Sie füttern Schafe mit einer 20 % Adlerfarn-diät über 69 Tage. 50 % der Tiere verabreichen sie fünf Tage vor dem Fütterungsbeginn und während der Versuchszeit 4 g Phenothiazin pro kg Futter. Nach 69 Tagen zeigen die beiden Gruppen keine bemerkenswerten Abweichungen voneinander. Der Leukozytenabfall ist in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als in der Testgruppe (2163 bzw. 2869 zu 8000/mm³). Die Benzo- α -pyren-Hydroxylaseaktivität ist bei der Phenothiazin-gruppe signifikant erhöht.

Hirono et al (1982) kombinieren die Wirkung des kanzerogenen Stoffes N-Propyl-N-Nitrosourethan (PNU) (p. o.) und die Wirkung des Adlerfarnes bei der Ratte. Bei gemeinsamer

Verabreichung ist die Überlebenszeit auf Adlerfarn geringer. Im Vergleich zur reinen PNU-Verabreichung ist die Malignität und Häufigkeit der Tumoren signifikant höher. Bei der kombinierten Verabreichung treten Tumoren an Organen auf, die bei der reinen Adlerfarnverabreichung selten oder nie anzutreffen sind (Duodenaladenokarzinome, Zungenpapillome, Nierenbeckenpapillome u. a.). Die Fragestellung inwieweit der Adlerfarn als Kanzerogen, Cokanzerogen oder Promotor zu betrachten ist, bleibt bei dieser Versuchsanordnung natürlich offen.

Verschiedene Wissenschaftler beobachten, daß gewisse Kanzerogene die Leberzellen an NADH erschöpfen. NADH kann die Kanzerogenität gewisser Tumorbildner antagonisieren und der Lebertoxizität von CCl_4 entgegenwirken. Deshalb testeten Pamukcu et al (1981) den Effekt von Nikotinamid auf die Kanzerogenität des Farnes bei Ratten. Sie beschreiben bei der Mischdiät Adlerfarn und NADH zirka 40 % weniger Darmkrebs und Blasenkrebs. Auffällig ist eine Abnahme der Malignität der Tumoren. Sie führen diese Beeinflussung auf die Unterstützung der zelleigenen Reparationsmechanismen für die geschädigte DNS durch das ausreichende NADH-Angebot zurück.

Zuletzt sei an dieser Stelle auf einen anderen modifizierenden Faktor hingewiesen: die Darmflora. Sumy et al (1981) verabreichen keimfreien und normalen Ratten gleiche Dosen Adlerfarn und beobachten, daß bei keimfreien Ratten nur signifikant vermehrt Adenokarzinome und Sarkome des Darmes auftreten. Die Malignität nimmt zu. Ansonsten finden sie keine besonderen Abweichungen der Versuchsgruppen.

Aufgrund dieser Ergebnisse läßt sich vermuten, daß die Darmflora für die Tatsache der Potenz der Tumorinduktion nicht nötig ist, die maligne Transformation aber durch einen gewissen Keimstatus des Tieres beeinflußt werden kann.

6.1.4.3. Wechselwirkung zwischen Enzymen und Adlerfarn

Zwei widersprüchliche Beobachtungen über die Blutenzymwerte seien hier zuerst genannt. Singh et al (1973) beschreiben keine Veränderung der S-GOT und S-GPT Werte, wogegen Yoshioka et al (1973) einen allmählichen Anstieg dieser beiden Blutenzyme bei der Adlerfarnfütterung beschreiben (Leberschaden).

Bei Untersuchungen zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Adlerfarntoxins wird eine signifikante ($p < 0,01$) Erniedrigung der Succinat-Dehydrogenase-Werte der Nierenrinde von Meerschweinchen festgestellt (Lee et al 1970). Den Meerschweinchen werden über 60 Tage 15 % bis 60 % junge, getrocknete Adlerfarnwedel in die Ration gemischt und diese Diät zu 10 g pro 100 g Körpergewicht verabreicht.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Garrett et al (1982) und White et al (1983). Garrett et al (1982) stellen fest, daß Ratten, die 21 Tage lang 10 % oder 30 % Adlerfarn in der Ration (mit Vitamin B₁-Substitution) verabreicht bekommen, einen signifikanten Anstieg verschiedener Leberenzyme aufweisen. Die Aktivität der Epoxid-Hydrolase (mikrosomal gelegen, zur Gruppe der mischfunktionellen Oxygenasen gehörig), der Aminopyrin-N-Demethylase und der Glutathion-S-Transferase (intraplasmatisch) erhöhen sich bei 30 %iger Adlerfarnfütterung, der Glutathion-S-Transferase und der Epoxid-Hydrolase auch bei 10 %iger Adlerfarnfütterung.

White et al (1983) beschreiben das Verhalten des Acetonextraktes des Adlerfarnes im Salmonella mammalian microsome mutagenicity test. Es zeigt sich, daß der Acetonextrakt des Adlerfarnes durch die Zugabe von Ratten-Leber Mikrosomen aktiviert wird. Ohne Mikrosomen ist der Test negativ; erst nach Zusatz der Mikrosomen ergibt sich ein positives Ergebnis bei Salmonella typhimurium TA 100. Die Biotransformation des potentiell mutagenen Agens zum aktiven mutagenen Metaboliten wird dadurch angezeigt.

Ein weiteres Untersuchungsobjekt ist die Aktivität der Ornithin-Decarboxylase-Aktivität verschiedener Gewebe nach Adlerfarnverabreichung an Ratten. Hosaka et al (1983) mißt die Aktivität der Ornithin-Decarboxylase in der Darm-schleimhaut bei fünf Wochen alten Ratten, die mit 5 %, 15 % und 30 % Adlerfarn in der Diät gefüttert werden. Nach einer Woche ist die Aktivität des Ileum maximal und fällt erst in der zweiten Woche ab. Eine deutliche dosisabhängige Steigerung ist gegeben. Im Jejunum finden sich Werte, die zweibis dreifach über den normalen Werten liegen und bis zur siebten Woche bestehen bleiben. Im Colon und in der Leber zeigen sich keine Aktivitätsänderungen.

6.1.4.4 Chemische Struktur des Toxins

Hinweise auf die chemische Struktur des carcinogenen Adlerfarngiftes sind in der Literatur selten und nur durch weite Interpretation von Äußerungen zu erhalten. So beschreiben Garrett et al (1982) die Aktivierung der mikrosomal gelegten Epoxid-Hydrolase bei der Adlerfarnaufnahme der Ratte. Petrie et al (1977) führen bei einem Vergiftungsbild, das durch ein Pilztoxin ausgelöst wird, das die chemische Struktur des Epoxids aufweist, die Adlerfarnvergiftung als Differentialdiagnose auf. Dies kann bei weitem nicht implizieren, daß das unbekannte Toxin eine Epoxid-Struktur aufweist. Es ist jedoch daran zu denken, daß diese Struktur im Verlauf der Biometabolisierung als instabiles Zwischenprodukt auftreten könnte.

Die Verfütterung von Adlerfarn an Schafe führt zu einem relativen Vitamin C-Mangel bzw. einem erhöhten Vitamin C-Bedarf in der Endphase der Erkrankung. Durch eine Vitamin C-Versorgung kann die Krankheit zwar nicht vermieden, das Tier aber länger am Leben erhalten werden (Moon und McKeand 1953).

Die Substitution des Vitamin B₁ oder Vitamin B-Komplexes p. o. oder parenteral ist für die Entwicklung der Erkrankung beim Wiederkäuer nicht relevant, da auch kein Vitamin B₁-Defizit im Gewebe vorliegt (Evans et al 1954b, 1954c; Naftalin und Cushnie 1954a, 1954b, 1956).

Behandlungsversuche mit Vitamin K bleiben erfolglos (Gorišek et al 1961).

An dieser Stelle sei auf die von Evans et al (1957) vorgeschlagene und von Evans et al (1958a) ausführlich beschriebene Therapie der Adlerfarnvergiftung des Rindes mit Batyl-Alkohol hingewiesen. Die beschriebenen Therapieerfolge werden jedoch von verschiedenen Autoren als zufällig erachtet (Anonym 1966; Tunkl et al 1963).

6.1.5 Parallelen des Adlerfarnes zu vergleichbaren Schadstoffen

Die Analogie zu den Wirkungen folgender Substanzen bzw. Vergiftungsbildern erscheint von speziellem Interesse:

- 1) Dürener-/Brabanter Krankheit, Stockman-Disease, TCESOM (Trichloroethylene-Extracted Soya-Bean Oil Meal)
- 2) Mykotoxine
- 3) Chemikalien und Arzneimittel (insbesondere Chloramphenicol und Furazolidon)
- 4) Radiomimetische Substanzen und Strahlensyndrom

Die Klinik und die Symptome dieser Erkrankungen sind in der entsprechenden Fachliteratur zu finden und sollen hier nicht explizit ausgeführt werden.

Dürener Krankheit/TCESOM. Schon Naftalin und Cushnie (1954a) weisen auf die erstaunliche Ähnlichkeit der pathologischen Anatomie des Rindes bei dieser Intoxikation mit dem Vergiftungsbild durch Adlerfarn hin. Evans et al (1954c) vergleicht die Blut- und Knochenmarksbefunde der Adlerfarnvergiftung mit der bei der TCESOM entstehenden aplastischen Anämie. Die Knochenmarksbefunde beim Rind werden von Naftalin und Cushnie (1956) als "Aplastic type I" "where primary division is at fault" klassifiziert.

Die besondere Empfindlichkeit des Rindes ist bei beiden toxischen Substanzen gegeben (Evans et al 1954c, 1958b).

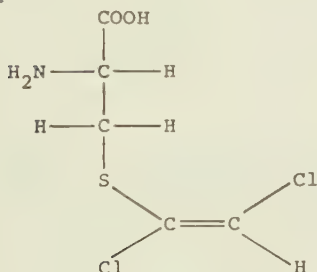
Dieser Ähnlichkeit wird von der Forschergruppe um I. A. Evans und W. C. Evans eine solche Bedeutung beigemessen, daß auch in neuesten Veröffentlichungen darauf hingewiesen wird (Evans et al 1982b).

Als Ursache der TCESOM sind zwei Derivate des Trichlorethylens bestimmt worden (McKinney et al 1957, 1959). Zum einen das S-(1,2-trans-Dichlorvinyl)-L-cystein (DCVC, I), zum anderen das S-(dichlorvinyl)-L-glutathion.

Erst vor kurzem weisen Schmid et al (1983) nach, daß DCVC zu chemischen Radikalen metabolisiert werden kann. Die Radikalbildung findet nach Auffassung der Autoren am Dichlorvinylrest statt und könnte zum Beispiel durch eine reduktive Dehalogenierung durch mischfunktionelle Monoxygenasen zustande kommen (II).

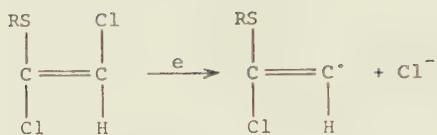
Bei ungewöhnlichen Bedingungen (hoher Sauerstoffpartialdruck in den Geweben) ist auch eine oxidative Radikalbildung mit intermediärer Bildung eines Epoxides nicht ausgeschlossen (III).

I.

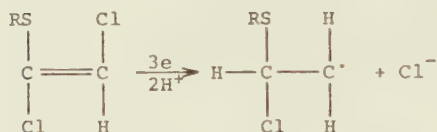


S-(1'-2'-trans-Dichlorvinyl)-L-cystein (DCVC)

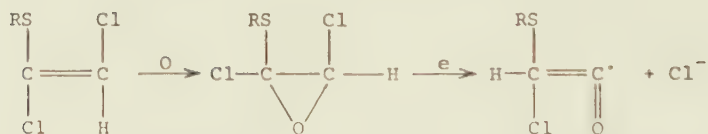
II.



beziehungsweise



III.



R: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

e: Elektron

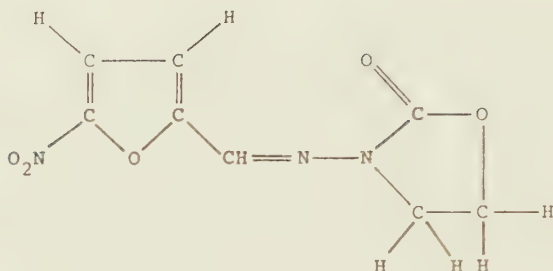
Diese metabolische Radikalbildung kann das Vergiftungsbild der TCESOM hinreichend erklären (Schmid et al 1983).

Mykotoxine. Petrie et al (1977) beschreiben ein Vergiftungsbild beim Rind, das klinisch den Veränderungen bei der Adlerfarnvergiftung des Rindes sehr ähnlich ist. Sie eruieren als Ursache ein Mykotoxin, das von *Fusarium tricinctum* gebildet wird. Das Toxin hat die chemische Bezeichnung 3 α -Hydroxy-4 β ,15-diacetoxy-8-(3-methylbutyryloxy)-12,13-epoxy- Δ^9 -trichothecen und enthält eine Epoxid-Konfiguration. Auch bei den Aflatoxinen ist bekannt, daß durch chronische Vergiftungen mit kleinen Mengen hepatonephrotoxische Symptome und Veränderungen des Knochenmarkes (im Sinne einer Hypoplasie) verursacht werden. Durch mikrosomale Epoxidation entsteht als Metabolit ein Aflatoxin-Epoxid (Frimmer 1977). Die Schädigung von Zellen durch die kovalente Bindung von Epoxiden an zelluläre Makromoleküle (z. B. Benzol) ist allgemein bekannt. Der Zerfall von instabilen Epoxiden zu chemischen Radikalen wurde bereits erwähnt.

Die Beteiligung radikalischer Metaboliten - ob aus dem Toxin selbst oder als Folgeprodukt aus der in Gang gesetzten Lipidperoxidation - ist somit nicht auszuschließen (Püschner und Simon 1973; Tiews und Sallmann 1976).

Chemikalien und Arzneimittel. Hier soll nicht auf die Substanzen eingegangen werden, deren direkter zytotoxischer Wirkungsmechanismus bekannt ist (z. B. Benzol, direkte kovalente Bindung nach Epoxidation an Makromoleküle) (Henschler 1980).

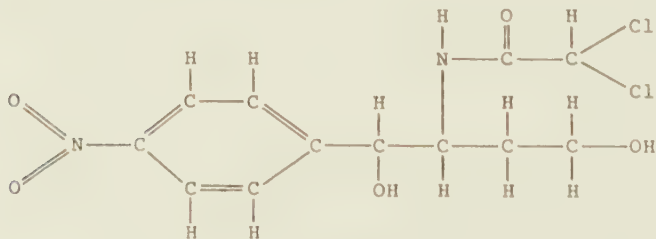
Interessant ist eine Veröffentlichung von Hofmann et al (1974), die bei Kälbern durch die tägliche Verabreichung von 8,5 mg Furazolidon (N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-3-amino-2-oxazolidin-2-on) pro Kilogramm Körpergewicht binnen sieben Wochen eine hämorrhagische Diathese auslösen. Sie ist mit zentrilobulären Lebernekrosen und sehr zellarmen Knochenmark gekoppelt, was den Befunden bei der Adlerfarnvergiftung des Rindes sehr gleicht. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Glawischnig und Baumgartner (1973).



Furazolidon

Der Wirkungsmechanismus dieser Verbindung ist noch nicht geklärt. Für einige Nitrofuranderivate ist hingegen die Fähigkeit der Bildung radikalischer Metaboliten *in vivo* belegt (Docampo et al 1981a, 1981b; Wardman und Clarke 1976).

Chloramphenicol vermag beim Rind (Krishna et al 1981) nach i. v.-Injektion oder hohen peroralen Dosen eine aplastische Anämie auszulösen.

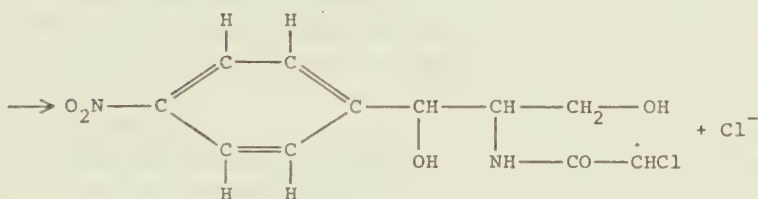
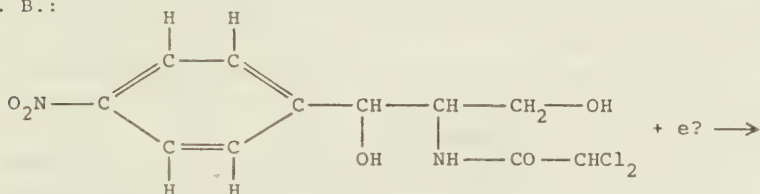


Chloramphenicol

Die verschiedenen Metabolisierungswege durch mikrobielle und körpereigene Enzyme werden übersichtlich und umfassend von Schmid (1983) beschrieben. Auffallend ist dabei die in der Literatur dargestellte Halogenabspaltung aus dem

Dichloroacetylrest der Seitenketten des Chloramphenicols. Dies geschieht unter der Bildung radikalischer Intermediate.

z. B.:



e: Elektron

Diese intermediären Radikale können sich aufgrund ihrer großen Reaktionsfreudigkeit mit Sulfhydryl- bzw. Amino- gruppen von Proteinen kovalent verbinden. Die beteiligten Dehalogenasen gehören zur Gruppe der mikrosomalen Monooxygenasen.

Ein radikalischer Wirkungsmechanismus bei der Entstehung der Knochenmarkszellschäden ist deshalb nicht ausschließbar.

Strahlensyndrom und radiomimetische Substanzen bzw. alkylierende Substanzen. Seitdem Evans et al (1957) vorschlugen die Adlerfarnvergiftung beim Rind mit Batyl-Alkohol zu behandeln, und das mit der Ähnlichkeit mit den von radiomimetischen Substanzen verursachten Knochenmarksschäden

begründen, wird die Forschungsrichtung auf den Vergleich Strahlensyndrom/Adlerfarnvergiftung beim Rind gelenkt. Entsprechend ausführliche Darstellungen finden sich zum Beispiel bei Evans (1968). Auch Evans et al (1982b) verweisen auf diese Tatsache.

Bezüglich der Eigenschaften und Wirkungen der alkylierenden Substanzen sei auf das Buch von Ross (1962) "Biological Alkylating Agents" verwiesen.

Die Wirkung von radioaktiven Strahlen auf belebte Materie ist überwiegend indirekter Natur. Die Schäden durch direkte Treffer auf eine hochmolekulare Verbindung treten hinter den indirekten Wirkungen zurück. Diese indirekten Wirkungen ergeben sich aus der Radiochemie des Wassers, also auch des Zellwassers. Grundlage hierbei ist die Entstehung chemischer Radikale aus dem Wassermolekül, z. B. $H^{\bullet}$, und $HO^{\bullet}$ sowie deren äußerst hohe Reaktionsbereitschaft mit anderen Molekülen der Zelle, wie Proteinen und DNS (Tempel 1983).

Abschließend seien einige prinzipielle Bemerkungen zur toxischen Bedeutung chemischer Radikale gemacht.

Chemische Radikale sind Atome oder Moleküle mit mindestens einem ungepaarten, also freien Valenzelektron. Sie zeichnen sich durch eine außerordentliche Reaktionsfähigkeit aus.

Im Körper werden sie vor allem von den mikrosomal gebildeten mischfunktionellen Oxygenasen gebildet. Diese Enzyme finden sich in hoher Konzentration in den der Zentralvene der Leberläppchen benachbarten Leberzellen.

Radikalbildende Substanzen zeigen im allgemeinen aufgrund der Radikalwirkung folgende Schäden am Tier:

- ausgeprägte Hepatotoxizität (Leberdegeneration und zentri-lobuläre Lebernekrosen)
- Kanzerogenität, inklusive Tumorgenese in der Leber
- ausgeprägte Schädigung der Biomembranen (ultrahistologisch).

Speciesbedingte Unterschiede sind zu berücksichtigen (Schmid 1982).

7 Potentielle Anämiefaktoren und ihre mögliche Wirkungsweise

Viele der erwähnten Substanzen wurden auf Kanzerogenität, Mutagenität, Zytotoxizität u. a. m. in den verschiedenen Testsystemen geprüft, ohne eine Substanz mit annähernder Sicherheit als eines der toxischen Prinzipien des Adlerfarnes benennen zu können.

7.1 Reindarstellung der toxischen Faktoren im Adlerfarn

Schon früh wurde versucht, die Eigenschaften der Toxine des Adlerfarnes durch Extraktionsverfahren zu bestimmen oder sie gereinigt darzustellen. So probieren es Moon und Raafat (1951) mit einem Alkoholauszug, den sie der Grunddiät zusetzen, welche sie dann zu Cops formen. Sie verfüttern dies Schafen. Der Versuch scheitert nach ihrer Meinung an der doppelten Erhitzung.

Die Extraktionsverfahren werden vor allem von der Forschergruppe um Evans I. A. und Evans W. C. in Bangor, Wales verfeinert, so daß der Extraktionsvorgang folgenden Verlauf hat (Evans et al 1982b).

Extraktion des im Adlerfarn enthaltenen toxischen Faktors

Ausgangsmaterial: frische, grüne Blattspitzen (Mai/Juni
Ernte, 5 kg $\hat{=}$ 1 kg Trockensubstanz =
1 Tagesdosis)

Zerkleinern und in heißes

Ethanol geben (16 l)

Pflanzenrückstand ver-
werfen

1. Ethanolextrakt (60 - 80 %
Ethanol) wird filtriert und
bei 30 °C (unter Vacuum) auf
500 ml Konzentrat eingeeengt
(Trockensubstanzgehalt 150 g).

Konzentrat (500 ml) in 8 l kaltes Methanol geben.

Filtrieren

Gelber Rückstand (62 g Trockensubstanz; Flavonoide, etc.)

2. Methanolextrakt bei 30 °C im Vacuum auf 200 ml Konzentrat einengen. Das Konzentrat wird destilliert und wieder in Methanol suspendiert.
In kaltes Ethylacetat (8 l) geben und mit leichtem Unterdruck filtrieren.

Weißlich-grauer Rückstand (78 g Trockensubstanz, Zucker, etc.)

3. Der Ethylacetatextrakt wird bei 30 °C im Vacuum auf 10 g Trockensubstanz eingeengt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert, um Pigmente etc. zu entfernen (pH der wässrigen Phase = 3).

Etherextrakt, 2 g Trockensubstanz

4. Wässrige Phase, 8 g Trockensubstanz.
Fraktionierung mit Bleiacetat.
Die wässrige Phase (5 g) wird mit gesättigter Bleiacetatlösung im Überschuß behandelt.

Der pH wird mit NH_3 auf 6 eingestellt. Das gelbe Bleipräzipitat wird filtriert, in 50 % Methanol/Wasser aufgenommen und mit H_2S zersetzt. Der Überstand wird getrennt mit H_2S begast.

Die Bleisulfidpräzipitate werden mit kochendem Methanol/Wasser gewaschen, und das Eluat zu den entsprechenden Extrakten zurückgegeben.

6. Bleirückstand (1 g)

5. Bleiüberstand (4 g)

Chloroformextraktion.

Der wässrige Bleiüberstand wird 10mal mit gleichem Volumen Lösungsmittel extrahiert.

8. Chloroformlösliche Fraktion

7. Wässriger Rückstand (hier verbleibt der größte Teil der Trockensubstanz).

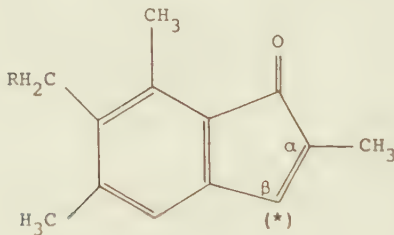
Die aktivste Fraktion stellt der bei der Etherextraktion verbleibende wässrige Rückstand dar.

Aus dieser Fraktion lassen sich Pterodin B, Pteridin B, Astragalin, Isoquercitrin, Ponasteron A, Pterosteron und Tiliroside isolieren. Besonderen Wert legen die Autoren auf die Sesquiterpen- und Sterolderivate.

7.2 Der mögliche Anämiefaktor

"Die Entdeckung des Agens auf rein analytischem Wege wird sich angesichts der sehr großen Anzahl organischer Stoffe im Extrakt als schwierig erweisen". Dies stellen Georgiev et al (1964) fest. Sie beziehen sich dabei zwar auf eine kanzerogene Komponente, die sie zu isolieren versuchen. Dies mindert jedoch die Bedeutung des Satzes nicht.

Evans et al (1982a) veröffentlichen das Ergebnis langjähriger Extraktions- und Konzentrationsversuche mit *Pteridium aquilinum* und schlagen das nachstehende Indenon-Grundgerüst als den "aplastic anemia factor" vor:



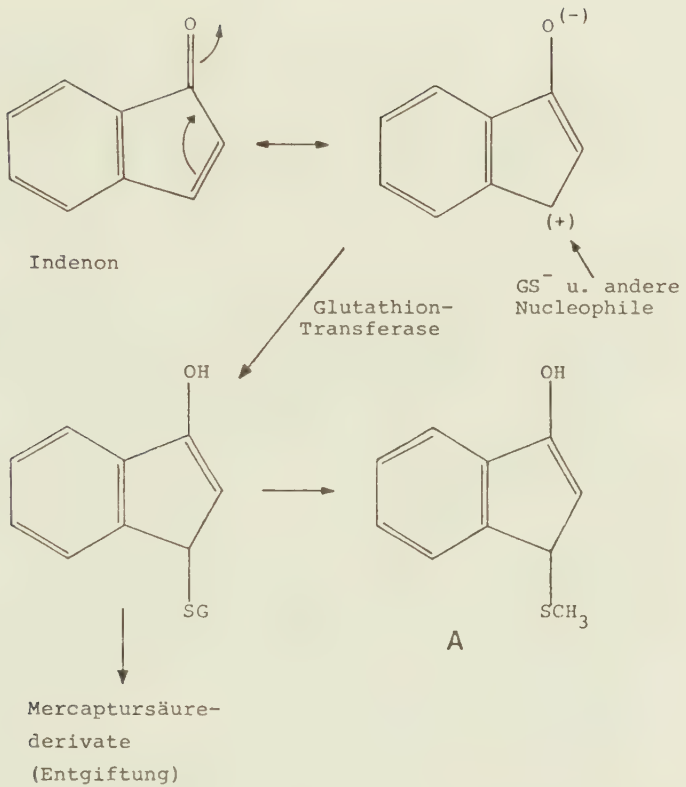
R: Rest

(*): reaktives Zentrum

Es handelt sich dabei also um ein Indenon, das eine Ketongruppe mit α-β-Doppelbindung besitzt. Rein theoretisch sehen die Forscher am β-Kohlenstoffatom eine reaktives Zentrum, das in der Lage ist, Verbindungen mit Sulfhydryl-Gruppen einzugehen. Als potentielle Bindungspartner werden von ihnen die Glutathion- oder Cystein-Moleküle angegeben.

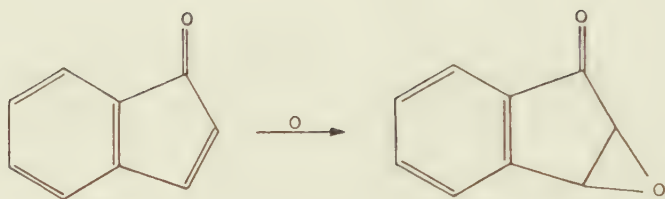
7.3 Der potentielle Wirkungsmechanismus

Diese Verbindung soll Ausgangspunkt weiterer biochemischer Spekulationen sein:



Aufgrund des lipophilen Charakters des Reaktionsproduktes A ist eine Anreicherung in fetthaltigen Geweben zu erwarten.

Interessant scheint auch die mögliche Umsetzung der Doppelbindung zum Epoxid zu sein.



Diese Umsetzung erfolgt durch die mikrosomalen mischfunktionellen Monooxygenasen (Neal 1980).

Kovalente Bindungen eines Epoxids an zelluläre Makromoleküle sind, zum Beispiel vom Benzol, gut bekannt.

Der mögliche Zerfall von Epoxiden zu radikalischen Metaboliten wird von Schmid et al (1983) diskutiert.

Evans et al (1982a) schlagen die Bindung von SH-Gruppen (z. B. Glutathion, Cystein) an das Molekül vor. Dies könnte eine Verarmung der Zellen an Redoxsystemen nach sich ziehen. Eine vermehrte kovalente Bindung des Epoxids an zelluläre Makromoleküle oder die ungehemmte Wirkung von Radikalen in der Zelle ist in dieser Stoffwechsellage vorstellbar.

Die weitere Reaktion des Epoxids zu einer Diol-Verbindung (=Entgiftung) liegt ebenfalls nahe.

Ein möglicher radikalischer Wirkungsmechanismus erscheint unter diesen Annahmen möglich. Die Untersuchung der hochkonzentrierten Adlerfarnextrakte auf die Bildung radikalischer Metaboliten in vivo könnte deshalb einen Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des "aplastic anemia factor" leisten.

8 Zusammenfassung

Der Adlerfarn (*Pteridium aquilinum* L. (Kuhn)) wird nach Taxonomie, Morphologie, geobotanischem und soziobotanischem Verhalten charakterisiert. Die sinnvollste Bekämpfung besteht in den üblichen Methoden der Bodenverbesserung (Pflügen, Kunstdüngung, intensive Nutzung).

Für die Rinder- und Schafhaltung ist die Vergiftung durch diesen Farn regional von großer Bedeutung.

Die verschiedenen Syndrome der Adlerfarn-Vergiftung (B_1 -Avitaminose, progressive Retinadegeneration, Tumorinduktion und Knochenmarksschädigung) werden beschrieben. Beim Rind wird eingehend die Kombination der Blut-, Knochenmarks- und Weichselgewebsnoxen abgehandelt. Der Vergiftungsverlauf ist von einer Panzytopenie, aplastischen Anämie und einer Leberschädigung gekennzeichnet. Die Folge ist eine hämorrhagische Diathese, die in der Regel tödlich endet. Bei der Darlegung der aplastischen Anämie wird, von Ausnahmen abgesehen, deren bislang spekulative Pathogenese und der nahezu unbekannte Wirkungsmechanismus vieler auslösender Substanzen erörtert.

Die bis heute aus dem Adlerfarn isolierten Inhaltsstoffe weisen noch keine Substanz auf, die als die toxische Komponente bezeichnet werden kann.

Die Ähnlichkeit der Vergiftungsbilder mit den Symptomen der Dürener Krankheit, der Chloramphenicolintoxikation beim Rind und dem Strahlensyndrom wird hervorgehoben. Auf die bekannten Wirkungsmechanismen dieser Wirkstoffe bzw. physikalischen Noxen wird hingewiesen.

In der Literatur wird ein möglicher aplastischer Anämiefaktor vorgeschlagen. Dessen potentieller Wirkungsmechanismus (direkte kovalente Bindung an zelluläre Makromoleküle; potentielle Radikalbildung) wird abschließend diskutiert.

BRACKEN POISONING OF FARM ANIMALS

Summary

In this review bracken fern (*Pteridium aquilinum* L. (Kuhn)) is characterized according to its taxonomy, morphology, geobotanic and sociobotanic behaviour. The best way to control bracken fern poisoning is the application of common amelioration procedures (ploughing, fertilizing, intensive use).

Bracken fern poisoning is a big problem in some regions for cattle and sheep husbandry.

Described are the different forms of bracken fern poisoning: avitaminosis B₁, progressive retinal degeneration, tumor induction and damage of bone marrow. The syndrome in cattle is outlined in some detail stressing the interesting new insights into the pathogenesis. Poisoned cattle show pancytopenia, aplastic anemia and liver damage. The disease cumulates in hemorrhagic diathesis that usually causes death. The description of the aplastic anemia emphasizes, with a few exceptions, the as yet speculative pathogenesis and the almost unknown mechanism of action of many ingredients.

None of the bracken fern ingredients isolates thus far can be held responsible for the intoxication.

It is stressed that there is a similarity between the syndrome in cattle, Stockman's disease and chloramphenicol intoxication in cattle and the radiation syndrome in general. The mechanism of action of these is explained.

Some authors propose a potential aplastic anemia factor in bracken fern. There is a final discussion on its envisaged mechanism of action (direct covalent binding to cellular macromolecules; potential formation of free radicals).

9 Referenzen

- Allsup T N, Griffith W R
Progressive retinal degeneration in sheep in South Wales
Vet Rec 103, 12, 1978
- Almond N
Fern poisoning
J Comp Pathol 7, 165 - 167, 1894
zit nach Evans et al 1982b
- Andresen H A
Evaluation of leukopenia in cattle
J Am Vet Med Assoc 156, 858 - 867, 1970
- Anonym
Batyl alcohol and fern poisoning
Nutr Rev 24, 19 - 21, 1966
- Aufderheide W
Haematopoiesis
Vet Clin N Am 11, 219 - 234, 1981
- Austin F H
Bracken poisoning: a review
Irish Vet J 18, 22 - 28, 1964
- Bakker H J, Dickson J, Steele P, Nottle M C
Experimental induction of ovine polioencephalomalacia
Vet Rec 107, 464 - 466, 1980
- Barnett K C, Watson W A
Bright blindness in sheep. A primary retinopathy due to
feeding bracken (*Pteris aquilina*)
Res Vet Sci 11, 289 - 290, 1970
- Barnett K C, Watson W A
Bright blindness in sheep - the result of further investi-
gations
The Veterinarian 5, 17 - 27, 1968
- Berggren P C
Aplastic anemia in a horse
J Am Vet Med Assoc 179, 1400 - 1402, 1981
- Biggin P
Forestry and bracken
Proc R Soc Edinburgh B 81, 19 - 27, 1982
- Bretzinger H
Untersuchungen über die Haematuria vesikalis bovis
(Stallrot des Rindes) im badischen Schwarzwald
Gießen: Med Vet Diss 1957

Brough R J
'Out of season' bracken poisoning
Vet Rec 75, 181 - 182, 1963

Brown D
American cooking - the northwest
New York: Time-Life Books 1970
zit nach Caldwell und Brewer 1980

Caldwell M E, Brewer W R
Possible hazards of eating bracken fern
New Engl J Med 303, 164, 1980

Campo M S, Moar M H, Jarrett W F H, Laird H M
A new papillomavirus associated with alimentary cancer
in cattle
Nature 286, 180 - 182, 1980

Chick B F, Carroll S N, Kennedy C, McCleary B V
Some biochemical features of an outbreak of polioence-
phalomalacia in sheep
Aust Vet J 57, 251 - 252, 1981

Christensen C
Index filicum
Kopenhagen: Hagerup H 1906
zit nach Page 1976

Christensen C
Filicinae. In:
Verdoorn F, Ed
Manual of pteridology, p 522 - 550
The Hague: Nijhoff 1938
zit nach Pichi Sermolli 1973

Clifford H T, Constantine J
Ferns, fern allies and conifers of Australia.
A laboratory manual
St. Lucia: University of Queensland Press 1980

Conway E, Stephens R
Sporeling establishment in *Pteridium aquilinum*: effect
of mineral nutrients
J Ecol 45, 389 - 399, 1957

Cook G T, Stephen N H, Duncan H J
Fundamental studies in bracken control - the use of
additives to enhance herbicide uptake and translocation
Proc R Soc Edinburgh B 81, 97 - 109, 1982

Cooper-Driver G A, Swain T

Cyanogenic polymorphism in bracken in relation to
herbivore predation

Nature 260, 604, 1976

Cordy D R

The pathology of experimental bracken poisoning in rats

Cornell Veterinarian 42, 108 - 117, 1952

Dietrich G, Englert H, Scholl W

Über die Hämaturia vesikalis bovis - Stallrot des Rindes
Landwirtschaftliche Forschung 31, 3 - 18, 1978

Dilmen S

No relationship between bovine chronic haematuria and
feeding bracken fern

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 8,
122 - 142, 1961

Döbereiner J, Tokarnia C H, Canella C F C

Occurrence of enzootic haematuria and epidermoid carcinoma
of the upper digestive tract of cattle in Brazil

Pesq Agropec Bras 2, 489 - 504, 1967

Docampo R, Mason R P, Mottley C, Muniz R P A

Generation of free radicals induced by Nifurtimox in
mammalian tissues

J Biol Chem 256, 10930 - 10933, 1981a

Docampo R, Moreno S N I, Stoppani A O M

Nitrofurantoin enhancement of microsomal electron transport,
superoxide anion production and lipid peroxidation

Arch Biochem Biophys 207, 316 - 324, 1981b

Duncan J R, Prasse K W

Clinical examination of bone marrow

Vet Clin N Am 6, 597 - 608, 1976

zit nach Berggren 1981

Edwards B L

Poisoning by Pteridium aquilinum in pregnant sows

Vet Rec 112, 459 - 460, 1983

El-Mofty M M, Sadek I A, Bayoumi S

Improvement in detecting the carcinogenicity of bracken
fern using an Egyptian toad

Oncology 37, 424 - 425, 1980

Evans W C

Bracken poisoning of farm animals

Vet Rec 76, 365 - 369, 1964

Evans I Antice

The radiomimetic nature of bracken toxin

Cancer Res 28, 2252 - 2261, 1968

Evans I Antice

Relationship between bracken and cancer

Bot J Linn Soc 73, 105 - 112, 1976a

Evans W C

Bracken thiaminase-mediated neurotoxic syndroms

Bot J Linn Soc 73, 113 - 131, 1976b

Evans I Antice

Bracken carcinogenicity

Res Vet Sci 26, 339 - 348, 1979

Evans W C, Evans E T R

Studies on the biochemistry of pasture plants - No. 3

The effects of the inclusion of bracken (*Pteris Aquilina*) in the diet of rats, and the problem of bracken poisoning in farm animals

Br Vet J 105, 175 - 186, 1949

Evans W C, Jones N R

Plant thiaminases

Biochem J 50, XXVIII, 1952

Evans I Antice, Howell R M

Bovine bracken poisoning

Nature 194, 584 - 585, 1962

Evans I Antice, Mason J

Carcinogenic activity of bracken

Nature 208, 913 - 914, 1965

Evans I Antice, Widdop B

Carcinogenic activity of bracken

British Empire Cancer Campaign for Research, Annual Report, Part II, p 377, 1966

zit nach Evans 1968

Evans I Antice, Osman M A

Carcinogenicity of bracken and shikimic acid

Nature 250, 348 - 349, 1974

Evans C A, Carlson W E, Green R G

The pathology of Chastek paralysis in foxes. A counterpart of Wernicke's haemorrhagic polioencephalitis in man

Am J Pathol 18, 79 - 90, 1942

Evans W C, Jones N R, Evans R A

The mechanism of anti-aneurin activity of bracken (*Pteris aquilina*)

Biochem J 46, XXXVIII - XXXIX, 1950

Evans E T R, Evans W C, Hughes L E
Developments in the investigation into 'Bracken Poisoning'
in cattle
Vet Rec 63, 444, 1951a

Evans E T R, Evans W C, Roberts H E
Studies on bracken poisoning in the horse
Br Vet J 107, 364 - 371, 399 - 411, 1951b

Evans W C, Evans E T R, Hughes L E
Studies on bracken poisoning in cattle - Part I
Br Vet J 110, 295 - 306, 1954a

Evans W C, Evans E T R, Hughes L E
Studies on bracken poisoning in cattle - Part II
Br Vet J 110, 365 - 380, 1954b

Evans W C, Evans E T R, Hughes L E
Studies on bracken poisoning in cattle - Part III
Br Vet J 110, 426 - 444, 1954c

Evans W C, Evans I Antice, Edwards C M, Thomas A J
Bracken poisoning of cattle - Therapeutic treatment
Biochem J 65, 6P, 1957

Evans I Antice, Thomas A J, Evans W C, Edwards C M
Studies on bracken poisoning in cattle - Part V
Experimental treatment
Br Vet J 114, 253 - 267, 1958a

Evans W C, Evans I Antice, Thomas A J, Watkins J E
Chamberlain A G
Studies on bracken poisoning in cattle - Part IV
Experiments to isolate the causative agent
Br Vet J 114, 180 - 198, 1958b

Evans W C, Evans I Antice, Chamberlain A G, Thomas A J
Studies on bracken poisoning in cattle - Part VI
The causative agent
Br Vet J 115, 83 - 85, 1959

Evans W C, Evans I Antice, Axford R F E, Threlfall G,
Humphreys D J, Thomas A J
Studies on bracken poisoning in cattle. Part VII
The toxicity of bracken rhizomes
Vet Rec 73, 852 - 853, 1961

Evans I Antice, Humphreys D J, Goulden Linda, Thomas A J,
Evans W C
Effects of bracken rhizomes on the pig
J Comp Pathol 73, 229 - 243, 1963

Evans I Antice, Widdop B, Barber G D
Carcinogenic activity of bracken
British Empire Cancer Campaign for Research, Annual
Report, Part II, p 411 - 412, 1967
zit nach Evans 1968

Evans I Antice, Widdop B, Jones R S, Barber G D, Leach H,
Jones D L, Mainwaring-Burton R
The possible human hazard of the naturally occurring
bracken carcinogen
Biochem J 124, 28P - 29P, 1971

Evans I Antice, Jones R S, Mainwaring-Burton R
Passage of bracken fern toxicity into milk
Nature 237, 107 - 108, 1972a

Evans W C, Widdop B, Harding J D J
Experimental poisoning by bracken rhizomes in pigs
Vet Rec 90, 471 - 475, 1972b

Evans W C, Evans I Antice, Humphreys D J, Lewin B,
Davies W E J, Axford R F E
Induction of thiamine deficiency in sheep, with lesions
similar to those of cerebrocortical necrosis
J Comp Pathol 85, 253 - 267, 1975

Evans I Antice, Prorok J H, Cole R C, Al-Salmani M H,
Al-Samarrai A M H, Patel M C, Smith S M M
The carcinogenic, mutagenic and teratogenic toxicity
of bracken
Proc R Soc Edinburgh B 81, 65 - 77, 1982a

Evans W C, Patel M C, Koohy Y
Acute bracken poisoning in homogastric and ruminant animals
Proc R Soc Edinburgh B 81, 29 - 64, 1982b

Feldman B F
Hypoproliferative anemias and anemias caused by
ineffective erythropoiesis. I
Vet Clin N Am, Small Animals Practice 11, 277 - 288, 1981

Forenbacher S
Equisetum poisoning of horses and the vitamin B complex.
1. The experimental investigations and clinical experience
Vet Arh 20, 405 - 471, 1950
zit nach Evans et al 1982b

Frimmer M
Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, 288 - 303
Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag 1977

Fröhner E

Toxicologie für Thierärzte, 2. Auflage, 285
Stuttgart: Enke-Verlag 1901

Fukuoka M, Kurayanagi M, Toyama M, Yoshihira K, Natori S
Pterosins J, K, and L and six acylated pterosins from
bracken, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*
Chem Pharm Bull 20, 2282 - 2285, 1972

Gale R P

Bone marrow failure. In:

Stein J H, Ed

Internal medicine, 1. Auflage, 1575 - 1584

Boston: Little, Brown and Company 1983

Garcke A

Illustrierte Flora (Weihe K, Ed), 23. Auflage, 12 - 79

Berlin, Hamburg: Parey-Verlag 1972

Garrett B J, Cheeke B R, Miranda C L, Goeger D E, Buhler D R
Consumption of poisonous plants (*senecio jacobaea*, *symphytum*
officinale, *pteridium aquilinum*, *hypericum perforatum*) by
rats: chronic toxicity, mineral metabolism, and hepatic
drug-metabolizing enzymes

Toxicol Lett 10, 183 - 188, 1982

Gavosto F, Aglietta M, Foa R, Gabutti V, Pagliardi G L

Stem cell kinetics in aplastic anemia. In:

Hibino S, Takaku F, Shahidi N T

Aplastic anemia, 19 - 28

Baltimore: University Park Press 1977

Geary C G

The pathogenesis of aplastic anemia

Br J Hosp Med 21, 394 - 402, 1979

Georgieff R

Klinische und chemische Untersuchungen über die chronische
vesikale Hämaturie der Rinder

Wien Tierärztl Mschr 44, 78 - 88, 1957

Georgijev R

Clinical and chemical laboratory investigations of the
chronic vesical hematuria

Veterinaria (Sarajevo) 4, 663 - 668, 1955

Georgiev R, Antonov S, Vrigasov S, Dimitrov A, Goranov C
Über die Ätiologie der chronischen vesikalen Hämaturie
der Rinder

Wien Tierärztl Mschr 51, 641 - 657, 1964

Glass A D M, Bohm B A
A further survey of ferns for cinnamic and benzoic acids
Phytochem 8, 629, 1969

Glawischnig E, Baumgartner W
Hämorrhagische Diathesen bei Kälbern als Folge länger-
währender Furazolidon-Beifütterung
Wien Tierärztl Mschr 60, 210 - 213, 1973

Götze R
Über das chronische Blutharnen des Rindes (Haematuria
chronica bovis)
Dtsch Tierärztl Wschr 50, 57 - 61, 1942

Gordon-Smith E C
Clinical features of aplastic anemia. In:
Heimpel H et al 1979

Gorišek J, Bauer-Siĉ P, Huber I
Der Blutgerinnungsvorgang bei der chronischen vesikalen
Hämaturie des Rindes
Vet Arh 31, 182 - 187, 1961

Gorišek J, Maržan B
Veränderungen des Blutbildes und der Blutgerinnung bei mit
Adlerfarn (*Pteridium aquilinum*) vergifteten Kälbern
Wien Tierärztl Mschr 52, 530 - 538, 1965

Gregor M J F
A disease of bracken and other ferns caused by *Corticum
anceps* (Bres. ed. Syd.)
Gregor Phytopath Z 8, 401 - 419, 1935
zit nach Volger 1969

Gregor M J F
Association with fungi and other lower plants. In:
Verdoorn F, Ed
Manual of pteridology, 141 - 158
The Hague: Nijhoff 1938
zit nach Volger 1969

Gregoroviĉ V, Skušek F, Šenk L
Adlerfarn (*Pteris aquilina*) als Ursache einer Massenver-
giftung in einem Kälbermastbetrieb
Dtsch Tierärztl Wschr 69, 327 - 329, 1962

Harbutt P R, Leaver D D
Carcinoma of the bladder of sheep
Aust Vet J 45, 473 - 475, 1969

Hatcher J, Pamukcu A M, Wang C Y, Bryan G T
Mutagenicity and carcinogenicity of tannin and tannin-free
fractions of bracken fern (BF)
Proc Am Assoc Cancer Res 19, 18, 1978

Heath G B S, Wood B
Bracken poisoning in cattle
J Comp Pathol 68, 201 - 212, 1958

Heeschen W
Die Haematuria vesicalis bovis chronica
Sammelreferat
Dtsch Tierärztl Wschr 66, 622 - 626, 678 - 682, 1959

Heimpel H, Gordon-Smith E C, Heit W, Kubanek B
Aplastic anemia
Heidelberg: Springer-Verlag 1979

Hendry G F
The size of Scotlands bracken problem
Scot Agric Econ 9, 25 - 28, 1958
zit nach MacLeod 1982

Henschler D
Wichtige Gifte und Vergiftungen. In:
Forth W, Henschler D, Rummel W
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,
3. Auflage, 572 - 642
Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut 1980

Heywood B J
Bracken control by asulam
Proc R Soc Edinburgh B 81, 111 - 116, 1982

Hikino H, Takahashi T, Arihara S, Takemoto T
Structure of pteroside B, Glycoside of Pteridium aquilinum
var. latiusculum
Chem Pharm Bull 18, 1488 - 1489, 1970

Hikino H, Takahashi T, Takemoto T
Structure of pteroside A and C, Glycosides of Pteridium
aquilinum var. latiusculum
Chem Pharm Bull 20, 210 - 212, 1972

Hirono I, Shibuya C, Fushimi K, Haga M
Studies on carcinogenic properties of bracken, Pteridium
aquilinum
J Natl Cancer Inst 45, 179 - 188, 1970

Hirono I, Shibuya C, Shimizu M, Fushimi K
Carcinogenic activity of processed bracken used as human food
J Natl Cancer Inst 48, 1245 - 1250, 1972

Hirono I, Fushimi K, Mori H, Miwa T, Haga M
Comparative study of the carcinogenic activity in each
part of bracken
J Natl Cancer Inst 50, 1367 - 1371, 1973

Hirono I, Fushimi K, Matsubara N
Carcinogenicity test of shikimic acid in rats
Toxicol Lett 1, 9 - 10, 1977

Hirono I, Hosaka S, Kuhara K
Enhancement by bracken of induction of tumors of the upper
alimentary tract by N-propyl-N-nitrosourethan
Br J Cancer 46, 423 - 427, 1982

Hirono I, Ueno I, Hosaka S, Takanashi H, Matsushima T,
Sugimura T, Natori S
Carcinogenicity examinations of quercetin and rutin in
ACI rats
Cancer Lett 13, 15 - 21, 1981

Hofmann W, Hoffmann R, Hoffmann-Fezer G
Untersuchungen über die chronische Furazolidonvergiftung
beim Kalb
Dtsch Tierärztl Wschr 81, 53 - 76, 1974

Holtum R E
Posing the problems
Bot J Linn Soc Suppl 1, 67, 1 - 10, 1973

Holzner H J, Ed
Arbeitsbuch Pathologie. Band 2. Spezielle Pathologie I,
3. Auflage
München: Urban und Schwarzenberg Verlag 1981

Hosaka S, Nagayama H, Hirono I, Haga M
Enhanced activity of ornithine decarboxylase of the ileum
in rats by bracken fern (Pteridium aquilinum)
Br J Cancer 48, 311 - 314, 1983

Howell R M, Evans I Antice
Chromatographic characteristics of fibrinogen and sero-
mucoid in bovine bracken poisoning
J Comp Pathol 77, 117 - 128, 1967

Huhtala A
Vergleichende pharmakologische und chemische Untersuchungen
über Farnextrakte
Ann. Med. exp. Fenn.
Suppl 26, 5, 19 - 46, 1949

Idrus A Z, Walker H F, MacDonald D C, Topps J H
The effect of phenothiazine on the toxicity of bracken
to sheep
Proc Nutr Soc 36, 83A, 1977

Inui S, Namba K, Narita M
Correlation of hematological and histopathological
findings on experimental bracken poisoning of cattle on
pasture
Natl Inst Animal Health Quart 14, 209 - 210, 1974

Istanbulluoglu E, Pamukcu T, Pamukcu M
Studies on mutagenic activity of milk from cows fed
bracken fern
Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergesi 28,
137 - 143, 1981

Jahns H M
Farne - Moose - Flechten Mittel-, Nord- und Westeuropas
1. Auflage 58, 74
München: BLV-Verlagsgesellschaft 1980

Jahns H M
Farne - Moose - Flechten Mittel-, Nord- und Westeuropas
2. Auflage 58, 74
München: BLV-Verlagsgesellschaft 1982

Jarrett W F H
Transformation of warts to malignancy in alimentary
carcinoma in cattle
Bull Cancer 65, 191 - 194, 1978

Jarrett W F H
Bracken fern and papilloma virus in bovine alimentary
cancer
Br Med Bull 36, 79 - 81, 1980

Jarrett W F H
Bracken and cancer
Proc R Soc Edinburgh B 81, 79 - 83, 1982

Jarrett W F H, McNeil P E, Grimshaw W T R, Selman I E,
McIntyre W I M
High incidence area of cattle cancer with a possible inter-
action between an environmental carcinogen and a papilloma
virus
Nature 274, 215 - 217, 1978a

Jarrett W F H, Murphy J, O'Neil B W, Laird Helen M
Virus-induced papillomas of the alimentary tract of cattle
Int J Cancer 22, 323 - 328, 1978b

Jermey A C, Fuchs H P
1. Cheilanthes Swartz. In:
Tutin T G, Heywood V H, Burges N A, Valentine D H,
Walters S M, Webb D A
Flora Europaea
Vol I, XXIV - XXV, 8 - 25
Cambridge: University Press 1964

Jermey A C, Crabbe J A, Thomas B A
The phylogeny and classification of the ferns
Bot J Linn Soc Suppl 1, 67, 1973

Jones N R, Evans W C
Plant thiaminases
Biochem J 50, XXVIII, 1952

Kammermann B, Eberle J
Abklärung einer Anämie in der Praxis
Die Kleintierpraxis 15, 155 - 162, 1970

Kaplanis J N, Thompson M J, Robbins W E, Bryce B M
Insect Hormones; α -ecdysone and 20-hydroxyecdysone in
bracken fern
Science 157, 1436 - 1438, 1967
zit nach Evans 1982b

Kating H, Breckle S W
Pharmazeutische Biologie I
1. Auflage
Stuttgart: Thieme-Verlag 1978

Kawai T, Takanashi H, Nakayama M, Mori H, Hirono I
Effect of storage on carcinogenic activity of bracken fern
Cancer Lett 12, 29 - 35, 1981

Kimura R
Thiamine decomposing bacteria. Review of Japanese literature
on beriberi and thiamine. In:
Shimazono N, Katsura E, Ed
Proc Vit B Res Committee of Japan 255 - 271, 1965
zit nach Evans 1976b

Kirkwood R C, Veerasekaran P, Fletcher W W
Studies on the mode of action of asulam in bracken
(*Pteridium aquilinum* L. Kuhn)
Proc R Soc Edinburgh B 81, 85 - 96, 1982

Kitahara I
Experimental studies on bracken poisoning in cattle
Bull Nippon Vet Zootech Coll 23, 88 - 107, 1974

Knospe W H
Hematopoietic microenvironment: role of sinusoidal
microcirculation and other stromal elements. In:
Hibino S, Takaku F, Shahidi N T
Aplastic anemia 95 - 109
Baltimore: Univ Park Press 1978

Kobayashi A, Koshimizu K
Cytotoxic effects of bracken fern constituents, pterosins
on sea urchin embryos and a ciliate
Agric Biol Chem 44, 393 - 398, 1980

- Kociba G J, Caputo C A
Aplastic anemia associated with estrus in pet ferrets
J Am Vet Med Assoc 178, 1293 - 1294, 1981
- Krishna G, Aykac I, Siegel D
Recent studies on the mechanism of chloramphenicol
activation responsible for aplastic anemia. In:
Najean Y, Tognoni G, Yunis A, Ed
Drug interaction
New York: Raven 1981
- Kubanek B
Aplastic anemia - a stem cell disorder. In:
Heimpel H, Gordon-Smith E C, Heit W, Kubanek B
Aplastic anemia
Heidelberg: Springer Verlag 1979
- Kuroyanagi M, Fukuoka M, Yoshihira K, Natori S
The absolute configurations of pterosins, 1-indanone
derivatives from bracken, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*
Chem Pharm Bull 22, 723 - 726, 1974
- Kwasniewsky V
Die Inhaltsstoffe der Rhizome des Adlerfarns, *Pteridium*
aquilinum (L) Kuhn
Arch Pharm (Weinheim) 288, 307 - 311, 1955
zit nach Pamukcu et al 1970a
- Lee J M, Andrade S O, Nilsson T T
Succinic dehydrogenase, cytochrome oxidase and bromsul-
phalein-glutathion conjugating enzyme activity in bracken
Arqs Inst Biol S. Paulo 37, 49 - 57, 1970
- Lennert K
Blut und Knochenmark. In:
Eder M, Gedigk P
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen
Anatomie, 31. Auflage, 361 - 404
Berlin, New York, Tokyo: Springer-Verlag 1984
- Lewis S M, Gordon-Smith E C
Aplastic and dysplastic anemia. In:
Hardisty R M, Weatherall D J, Ed
Blood and it's disorders, 2. Auflage, 1229 - 1268
Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell
Scientific Publications 1982
- MacLeod A
The bracken problem in the highlands and islands
Proc R Soc Edinburgh B 81, 11 - 18, 1982
- Maeda T
Studies on chronic bovine haematuria due to bladder
tumours. V. Aetiological investigations
J Jap Vet Med Assoc 31, 277 - 282, 1978

Makino A
Mutagenic activity of the bracken toxin on *Salmonella*
thyphimurium and bile and urine excretion of the mutagen
J Coll Dairyng 9, 151, 1981

Mason J
Pathology of radiomimetic conditions
University of Wales Bangor: Ph. D. Thesis 1965
zit nach Evans 1968

Matsukawa T, Misawa H, Fujimiya M, Kobayashi H,
Horikawa Y, Takato T
Studies on thiamine deficiency due to bacterial
thiaminase. 1. Investigations on intestinal contents
J Vit 1, 43 - 60, 1954
zit nach Evans et al 1982b

McCleary B V, Chick B F
The purification and properties of a thiaminase I enzyme
from *Nardoo* (*Marsilea Drummondii*)
Phytochemistry 16, 207 - 213, 1977

McCrea C T, Head K W
Sheep tumours in north east Yorkshire. I. Prevalence
on seven moorland farms
Br Vet J 134, 454 - 461, 1978

McCrea C T, Head K W
Sheep tumours in north east Yorkshire. II. Experimental
production of tumours
Br Vet J 137, 21 - 30, 1981

McKenzie R A
Bovine enzootic haematuria in Queensland
Aust Vet J 54, 61 - 64, 1978

McKinney L L, Weakly F B, Eldridge A C, Campbell R E,
Cowan J C, Picken jr J C, Biester H E
S-(dichlorovinyl)-L-cysteine: an agent causing fatal
aplastic anemia in calves
J Am Chem Soc 79, 3932 - 3933, 1957

McKinney L L, Picken jr J C, Weakly F B, Eldridge A C,
Campbell R E, Cowan J C, Biester H E
Possible toxic factor of trichlorethylene-extracted
soybean oil meal
J Am Chem Soc 81, 909 - 915, 1959

Moon F E, Pal A K
The composition and nutritive value of bracken
J Agric Sci 39, 296 - 301, 1949

Moon F E, Raafat M A
The experimental production of bracken poisoning in sheep
J Comp Pathol 61, 88 - 100, 1951

Moon F E, McKeand J M
Observations of the vitamin C status and haematology
of bracken-fed ruminants
Br Vet 109, 321 - 326, 1953

Mori H, Kato K, Ushimaru Y, Kato T, Hirono I
Effect of drying with hot forced draft and of mincing
bracken fern on its carcinogenic activity
Gann 68, 517 - 520, 1977

Mueller S B K, Madureira F R, de Alencar Filho R A,
Ribeiro L O C, Souza J A
Reproduction of enzootic haematuria in cattle by feeding
bracken fern (*Pteris aquilina*)
Arqs Inst Biol S. Paulo 42, 203 - 211, 1975

Mugera G M, Nerito P
Tumours of the urinary bladder and liver associated with
enzootic haematuria in Kenyan cattle
Vet Rec 83, 457 - 459, 1968

Muller H
Landwirtschaftliche Giftlehre
(cited in Lander 1926, Veterinary Toxicology
London: Baillière, Tindall & Cox) 1897
zit nach Evans et al 1982b

Nandi S N
Bovine haematuria of Indian hills (Himalayas), - a haemor-
rhagic syndrome, due to development of transition cell
carcinomas of the urinary bladder, associated with the
consumption of Himalayan weeds and ferns, as cheap fodder
Dtsch Tierärztl Wschr 89, 479 - 482, 1982

Naftalin J M, Cushnie G H
Pathology of bracken poisoning
Vet Rec 63, 322, 1951

Naftalin J M, Cushnie G H
Pathology of bracken poisoning in cattle
J Comp Pathol 64, 54 - 74, 1954a

Naftalin J M, Cushnie G H
Experimental bracken poisoning in calves
J Comp Pathol 64, 74 - 87, 1954b

Naftalin J M, Cushnie G H
Haematology of experimental bracken poisoning of cattle
J Comp Pathol 66, 354 - 372, 1956

- Nakabayashi T
Isolating of Astragalin and Isoquercitrin from bracken,
Pteridium aquilinum
Bull Agr Chem Soc Jap 19, 104 - 109, 1955
zit nach Yoshihira et al 1978
- Neal R A
Metabolism of toxic substances. In:
Doull J, Klaassen C D, Amdur Mary O
Casarett and Doull's toxicology, 2. Auflage, 56 - 69
New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 1980
- Neto O C, Barros H M, Bicudo P L
Study of the carcinoma of upper digestive tract and of
the enzootic hematuria in cattle in the region of Botucatu,
state of Sao Paulo
Arquivos da Escola de veterinaria da Universidade Federal
de Minas Gerais 27, 125 - 139, 1975
- Niemand S
Östrogenbedingte Knochenmarkshemmung bei einem Kleinpudel-
Rüden
Die Kleintierpraxis 23, 135 - 136, 1977
- Odawara T, Uchino T, Mitani S, Nakamura R
Observations on some findings of rumen juice experimental
poisoned cattle bracken
J Jap Vet Med Assoc 28, 227 - 232, 1975
- Olson C, Pamukcu A M, Brobst D F
Papilloma-like virus from bovine urinary bladder tumors
Cancer Res 25, 840 - 849, 1965
- Page C N
The taxonomy and phytogeography of bracken - a review
Bot J Linn Soc 73, 1 - 34, 1976
- Pamukcu A M
Investigations on the pathology of enzootic bovine
haematuria in Turkey
Zbl Vet Med 2, 409 - 429, 1955
- Pamukcu A M
Tumors of the urinary bladder in cattle and water buffalo
affected with enzootic bovine haematuria
Zbl Vet Med 4, 185 - 197, 1957
- Pamukcu A M
Bracken fern as a urinary bladder carcinogen
Neue Aspekte in der Tierernährung 222, 70 - 80, 1974a
- Pamukcu A M
IV. Tumours of the urinary bladder
Bull Wld Hlth Org 50, 43 - 52, 1974b

Pamukcu A M, Price J M

Induction of intestinal and urinary bladder cancer in rats
by feeding bracken fern (*Pteris aquilina*)

J Natl Cancer Inst 43, 275 - 281, 1969

Pamukcu A M, Olson C, Price J M

Assay of fractions of bovine urine for carcinogenic activity
after feeding bracken fern

Cancer Res 26, 1745 - 1753, 1966

Pamukcu A M, Gökskoy S K, Price J M

Urinary bladder neoplasms induced by feeding bracken fern
(*Pteris aquilina*) to cows

Cancer Res 27, 917 - 924, 1967

Pamukcu A M, Price J M, Bryan G T

Assay of fractions of bracken fern (*Pteris aquilina*)
for carcinogenic activity

Cancer Res 30, 902 - 905, 1970a

Pamukcu A M, Yalciner S, Hatcher J F, Bryan G T

Effects of the coadministration of thiamine on the incidence
of urinary bladder carcinomas in rats fed bracken fern

Cancer Res 30, 2671 - 2674, 1970b

Pamukcu A M, Price J M, Bryan G T

Altered urinary and intestinal carcinogenic activity
of bracken fern in rats

Proc Am Assoc Cancer Res 12, 7, 1971a

Pamukcu A M, Wattenberg L W, Price J M, Bryan G T

Phenothiazine inhibition of intestinal and urinary
bladder tumors induced in rats by bracken fern

J Natl Cancer Inst 47, 155 - 159, 1971b

Pamukcu A M, Ertürk E, Price J M, Bryan G T

Lymphatic leukemia and pulmonary tumors in female Swiss
mice fed bracken fern (*Pteris aquilina*)

Cancer Res 32, 1442 - 1445, 1972

Pamukcu A M, Ertürk E, Yalciner S, Milli U, Bryan G T

Carcinogenic activity of milk from bracken fern fed cows
Proc Am Assoc Cancer Res 17, 56, 1976a

Pamukcu A M, Price J M, Bryan G T

Naturally occurring and bracken-fern-induced bovine
urinary bladder tumors. Clinical and morphological
characteristics

Vet Pathol 13, 110 - 122, 1976b

- Pamukcu A M, Ertürk E, Bryan G T
Induction of urinary bladder and intestinal tumors
in mice by feeding bracken fern
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergesi 24,
28 - 34, 1977a
- Pamukcu A M, Ertürk E, Milli U, Bryan G T
Variation in carcinogenic activity of bracken fern
as a bladder carcinogen
Firat Univ Vet Fak Derg 4, 1 - 10, 1977b
- Pamukcu A M, Yalciner S, Bryan G T
Inhibition of carcinogenic effect of bracken fern
(*Pteridium aquilinum*) by various chemicals
Cancer 40, 2450 - 2454, 1977c
- Pamukcu A M, Ertürk E, Yalciner U M, Milli U, Bryan G T
Carcinogenic and mutagenic activities of milk from
cows fed bracken fern (*Pteridium aquilinum*)
Cancer Res 38, 1556 - 1560, 1978
- Pamukcu A M, Hatcher J F, Taguchi H, Bryan G T
Quercetin: an intestinal and bladder carcinogen present
in bracken fern (BF)
Proc Am Assoc Cancer Res 21, 74, 1980a
- Pamukcu A M, Wang C Y, Hatcher J F, Bryan G T
Carcinogenicity of tannin and tannin-free extracts of
bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in rats
J Natl Cancer Inst 65, 131 - 136, 1980b
- Pamukcu A M, Yalciner S, Hatcher J F, Bryan G T
Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen
present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*)
Cancer Res 40, 3468 - 3472, 1980c
- Pamukcu A M, Milli U, Bryan G T
Protective effect of nicotinamide on bracken fern
induced carcinogenicity in rats
Nutr Cancer 3, 86 - 94, 1981
- Parker W H, McCrea C T
Bracken (*Pteris aquilina*) poisoning of sheep in the
North York Moors
Vet Rec 77, 861 - 865, 1965
- Penberthy J
Vegetable poisoning simulating anthrax in cattle
J Comp Pathol 6, 266 - 275, 1893
zit nach Evans et al 1982b
- Penny R H C, Carlisle Carol H, Prescott C W, Davidson Helen A
Further observations on the effect of chloramphenicol
on the haemopoietic system of the cat
Br Vet J 126, 453 - 458, 1970

Perman V, Schall W D
Disease of the red blood cells. In:
Ettinger S J, Ed
Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of
the dog and cat
Vol. II. 1938 - 2000
Philadelphia: Saunders 1983

Petrie L, Robb J, Stewart A F
The identification of T-2 toxin and its association with
a haemorrhagic syndrom in cattle
Vet Rec 101, 326, 1977

Philp R B, Gowdey C W
Anaemia, thrombocytopenia and reduced platelet adhesiveness
in rats fed bracken fern, and protective effects of batyl
alcohol
Nature 216, 498 - 499, 1967

Pichi Sermolli R E G
An historical review of the higher classification of the
Filicopsida
Bot J Linn Soc Suppl 1, 67, 11 - 40, 1973

Pirie H M
Unusual occurrence of squamos carcinoma of the upper
alimentary tract in cattle in Britain
Res Vet Sci 15, 135 - 138, 1973

Pisciotta A V
Drug induced leukopenia and aplastic anemia
Clin Pharmacol Ther 12, 13 - 43, 1971

Price J M, Pamukcu A M
The induction of neoplasms of the urinary bladder of the
cow and the small intestine of the rat by feeding bracken
fern (*Pteris aquilina*)
Cancer Res 28, 2247 - 2251, 1968

Prorok J H
Bracken derived morphogenic dyscrasias
University of Wales Bangor: Ph. D. Thesis 1978
zit nach Evans 1979

Püschner A, Simon O, Ed
Grundlagen der Tierernährung, 41 - 55
Stuttgart: Enke-Verlag 1973

Radaszkievicz T
Pathologie des Blutes und des Knochenmarkes. In:
Holzner H J 1981

Rajendran M P, Chennakesavalu M, Rao C V N, Viraraghavan K,
Damodaran S
Experimental production of enzootic bovine haematuria
with bracken fern
Ind Vet J 60, 173 - 178, 1983

Rasbach K, Rasbach H, Wilmanns O
Die Farnpflanzen Zentraleuropas. Gestalt - Geschichte -
Lebensraum, 2. Auflage, 29 - 79, 178 - 179
Stuttgart: Fischer-Verlag 1976

Roberts J M, Shaw D S, Evans W C
A T4-bacteriophage reversion test for the naturally occurring
mutagen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*)
Biochem J 124, 13, 1971

Rosas H, Quintero S O, Gomez J, Alvarez O
Rats and bovine toxic lesions by *Pteridium aquilinum*
J Anim Sci 33, 231, 1974

Rosenberger G
Längere Aufnahme von Adlerfarn (*Pteris aquilina*), die
Ursache der chronischen vesikalen Hämaturie des Rindes
Wien Tierärztl Mschr 52, 415 - 421, 1965

Rosenberger G
Wesen, Erscheinungen, Ursache und Bekämpfung der
Haematuria vesicalis bovis chronica
Vet Med Nachr Heft 2/3, 181 - 198, 1971

Rosenberger G, Ed
Krankheiten des Rindes, 2. Auflage
Berlin, Hamburg: Parey-Verlag 1978

Rosenberger G, Heeschen W
Adlerfarn (*Pteris aquilina*) - die Ursache des sog. Stall-
rotes der Rinder (*Haematuria vesicalis bovis chronica*)
Dtsch Tierärztl Wschr 67, 201 - 208, 1960

Ross W C J
Biological alkylating agents, 1. Auflage
London: Butterworths & Co (Publishers LTD) 1962

Rymer L
The history and ethnobotany of bracken
Bot J Linn Soc 73, 151 - 176, 1976

Saito M, Umeda M, Enomoto M, Hatanaka Y, Natori S,
Yoshihira K, Fukuoka M, Kuroyanagi M
Cytotoxicity and carcinogenicity of pterosins and pterosides,
1-indanone derivatives from bracken (*Pteridium aquilinum*)
Experientia 31, 829 - 831, 1975

Salisbury E J
The incidence of species in relation to soil reaction
J Ecol 13, 149 - 160, 1925

Samruatruamphol S, Parsons H T
An anti-thiamine effect produced in human subjects by
bracken fern
J Am Diet Assoc 31, 790 - 793, 1955

Schacham P, Philp R B, Gowdey C W
Antihematopoietic and carcinogenic effects of bracken
fern (*Pteridium aquilinum*) in rats
Am J Vet Res 31, 191 - 197, 1970

Schalm O W
Differential diagnosis of anemia in cattle
J Am Vet Med Assoc 161, 1269 - 1275, 1972

Schmid A
Radikalbildung organischer Schadstoffe
Prakt Tierarzt 63, 801 - 807, 1982

Schmid A
Chloramphenicolrückstände in Lebensmitteln tierischer
Herkunft als potentielle Ursache der aplastischen Anämie
des Menschen
Dtsch Tierärztl Wschr 90, 201 - 208, 1983

Schmid A, Beuter W, Mayring L
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von S-(Dichlor-
vinyl)-L-Cystein
Zbl Vet Med A 30, 511 - 520, 1983

Scragg E B
The bracken problem and its control in northern Scotland
Proc R Soc Edinburgh B 81, 125 - 134, 1982

Sengupta P, Sen M, Niyogi S K, Chandra S, Ali E
Isolating and structure of Wallichoside, a novel ptero-
side from *Pteris wallichiana*
Phytochemistry 15, 995, 1976

Singh A K, Joshi H C, Ray S N
Studies of bovine haematuria. I. Haematological and
biochemical observations on the blood of cattle
suffering from haematuria
Ind J Anim Sci 43, 296 - 299, 1973

Smith R P
Toxic responses of the blood. In:
Doull J, Klaassen C D, Amdur Mary O
Casarett and Doull's toxicology, 2. Auflage, 311 - 331
New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 1980

Sofrenović D, Stamatović S, Bratanović U
Die pathomorphologischen Veränderungen der durch Fütterung
mit Adlerfarn (*Pteris aquilina*) hervorgerufenen vesikalen
Hämaturie beim Rind
Dtsch Tierärztl Wschr 72, 409 - 413, 1965

Somogyi J C

On antithiamine factors of fern

J Vit 17, 165 - 174, 1971

zit nach Evans et al 1982b

Stamatović S, Bratanović U, Sofrenović D

Das klinische Bild der durch Verfütterung von Adlerfarn (*Pteris aquilina*) experimentell hervorgerufenen Haematuria vesicalis der Rinder

Wien Tierärztl Mschr 52, 589 - 596, 1965

Steinberg S

Aplastic anemia in a dog

J Am Vet Med Assoc 157, 966 - 967, 1970

Storror D N

Cases of vegetable poisoning in cattle

J Comp Pathol 6, 276 - 279, 1893

zit nach Evans et al 1982b

Strasburger E, Noll F, Schenk H, Schimper A F W

Lehrbuch der Botanik, 31. Auflage

Denffer D, Ehrendorfer F, Mägdefrau K, Ziegler H, Ed
Stuttgart, New York: Fischer-Verlag 1978

Sumy Y, Hirono I, Hosaka S, Ueno I, Miyakawa M

Tumor induction in germ-free rats bracken (*Pteridium aquilinum*)

Cancer Res 41, 250 - 252, 1981

Takatori K, Nakano S, Nagata S, Okumura K, Hirono I,
Shimizu M

Pterolactam, a new compound isolated from bracken

Chem Pharm Bull 20, 1087, 1972

Takemoto T, Arihara S, Hikino H

Structure of ponasteroside A, a novel glycoside of insect-moulting substance from *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*
Tetrahedron Lett 39, 4199 - 4202, 1968a

Takemoto T, Arihara S, Hikino Y, Hikino H

Isolating of insect moulting substances from *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*

Chem Pharm Bull 16, 762, 1968b

zit nach Evans et al 1982b

Thomas A J

Bracken poisoning in animlas

Biochem J 88, 56P - 57P, 1963

Thomas E D

Bone marrow failure and bone marrow transplantation. In: Petersdorf R G, Adams R D, Braunwald E, Isselbacher K J, Martin J B, Wilson J D

Harrisons's principles of internal medicine, 10. Auflage
1885 - 1894

Auckland, Bogota, Guatemala, Hamburg, etc: McGraw-Hill
International Book Company 1983

Thomas A J, Threlfall G, Humphreys D J, Evans W C
Inhibition of erythropoiesis in a rat by extracts of
bracken fern (*Pteridium aquilinum*)
Biochem J 88, 60P, 1963

Tempel K
Radiologie für Veterinärmediziner, 102 - 134
Stuttgart: Enke-Verlag 1983

Thorsby E
Some mechanisms leading to autoimmune destruction of bone
marrow cells. In:
Heimpel H et al 1979

Tiews J, Sallmann H P
Stoffwechsel der Lipide. In:
Scheunert A, Trautmann A, Ed
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, 6. Auflage, 223 - 240
Berlin, Hamburg: Parey-Verlag 1976

Tokarnia C H, Döbereiner J, Canella C F C
Acute bracken poisoning in cattle in Brasil
Pesq Agropec Bras 2, 329 - 336, 1967

Tokarnia C H, Döbereiner J, Canella C F C
Ocorencia da hematuria enzootica e de carcinomas epider-
moides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil.
II. Estudos complementares
Pesq Agropec Bras 4, 209 - 224, 1969

Tong A J
Circulatory changes in bovine bracken poisoning
University of Wales Bangor: M. Sc. Thesis 1966
zit nach Evans 1968

Tryon Jr R M
A revision of the genus *Pteridium*
Rhodora 43, 1 - 31, 37 - 67, 1941

Tryon Jr R M, Tryon Alice F
Geography, spores and evolutionary relationships in the
Cheilantheid ferns
Bot J Linn Soc Suppl 1, 67, 145 - 153, 1973

Tunkl B, Aleraj Z, Orlić N O, Audi S
Bracken (*Pteris aquilina*) poisoning in cattle
Vet Glas 16, 615 - 621, 1962

Tunkl B, Aleraj Z, Orlić N O
Treatment of cattle with bracken poisoning
Nutr Abst Rev 34, 903, 1963

Tutin T G, Heywood V H, Burges N A, Valentine D H,
Walters S M, Webb D A
Flora Europaea
Vol I, XXIV - XXV, 8 - 25
Cambridge: University Press 1964

Urman H K
Beobachtungen bei Albinoratten nach der Fütterung von
Pteris aquilina, *Ranunculus acer* resp. R Steveni
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınlar 134,
1 - 56, 1961
Calismalar

Valentine D H
XIII. Hypolepidaceae. In:
Tutin T G, Heywood V H, Burges N A, Valentine D H,
Walters S M, Webb D A
Flora Europaea
Vol. I, XIII, 12
Cambridge: University Press 1964

Volger Christiane
Der Adlerfarn (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) und seine
Bekämpfung mit Aminotriazol
Schriftreihe der Forstlichen Fakultät der Universität
Göttingen 41, 1 - 104, 1969

Waller H D, Benöhr H C
Anämien. In:
Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller H D, Ed
Lehrbuch der Inneren Medizin 9.2 - 9.28
Stuttgart, New York: Thieme-Verlag 1984

Walter H
Einführung in die Phytologie. III. Grundlagen der Pflanzen-
verbreitung. II. Teil: Arealkunde 1954
zit nach Volger 1969

Wang C Y, Pamukcu A M, Bryan G T
Detection of carcinogenic activity in different extracts
of bracken fern
Proc Am Assoc Cancer Res 14, 12, 1973a

Wang C Y, Pamukcu A M, Bryan G T
Isolating of fumaric acid, succinic acid, phthalic acid
ester, astragalin and isoquercitrin from bracken fern
Fed Proc 32, 521, 1973b

Wang C Y, Pamukcu A M, Bryan G T
Isolating of fumaric acid, succinic acid, astragalin,
isoquercitrin and tiliroside from *Pteridium aquilinum*
Phytochemistry 12, 2298 - 2299, 1973c

Wang C Y, Chiu C W, Pamukcu A M, Bryan G T
Isolating of carcinogenic tannin from bracken fern (BF)
Proc Am Assoc Cancer Res 16, 54, 1975

Wang C Y, Chiu C W, Pamukcu A M, Bryan G T
Identification of the carcinogenic tannin isolated
from bracken fern (*Pteridium aquilinum*)
J Natl Cancer Inst 56, 33 - 36, 1976a

Wang C Y, Pamukcu A M, Bryan G T
Bracken fern a naturally-occurring carcinogen
Méd Biol Envir 4, 565 - 572, 1976b

Wardman P, Clarke E D
Oxygen inhibition of nitroreductase: electron transfer
from nitro radical-anions to oxygen
Biochem Biophys Res Comm 69, 942 - 949, 1976

Watson W A, Barnett K C
Bright blindness in sheep - the relationship to
environment
Br Vet J 126, 482 - 486, 1970

Watson W A, Barlow R M, Barnett K C
Bright blindness - A condition prevalent in
Yorkshire Hill Sheep
Vet Rec 77, 1060 - 1069, 1965

Watson W A, Barnett K C, Terlecki S
Progressive retinal degeneration (bright blindness)
in sheep: a review
Vet Rec 91, 665 - 670, 1972a

Watson W A, Terlecki S, Patterson D S P, Sweasey D,
Hebert C Nancy, Done J T
Experimentally produced progressive retinal degeneration
(bright blindness) in sheep
Br Vet J 128, 457 - 469, 1972b

Watt A S,
The ecological status of bracken
Bot J Linn Soc 73, 217 - 239, 1976

Weswig P H, Freed Anna M, Haag J R
Antithiamine activity of plant materials
J Biol Chem 165, 737 - 738, 1946

White R D, Krumperman P H, Cheeke P R, Buhler D R
An evaluation of acetone extracts from six plants in
the Ames Mutagenicity Test
Toxicol Lett 15, 25 - 31, 1983

Wiesner E, Berschneider F, Liebenow H
Ernährungsschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere
1. Auflage, 22 - 37
Jena: Fischer-Verlag 1967

Widdop B
Separation and characterization of various toxicological
components of bracken
University of Wales Bangor: Ph. D. Thesis 1967
zit nach Evans 1968

Williams D M, Lynch R E, Cartwright G E
Drug-induced aplastic anemia
Semin Hematol 10, 195 - 223, 1973

Wilson A L, Robertson J M
The toxicity of bracken rhizomes
Vet Rec 73, 1010, 1961

Wintrobe W M, Lee G R, Boggs D R, Bithell T C, Foerster J,
Athens J W, Lukens J N
Panzytopenia, aplastic anemia, and pure red cell anemia.
In:
Clinical hematology, 8. Auflage, 698 - 733
Philadelphia: Lea & Febiger 1981

Yamane O, Hayashi T, Sako S
Studies on blood coagulation disorders in domestic animals.
Thrombelastograms of normal cattle and cattle affected
with bracken poisoning
Jap J Vet Sci 37, 577 - 583, 1975a

Yamane O, Hayashi T, Sako S, Kihara T, Koyama M
Studies on hemorrhagic diathesis of experimental bovine
bracken poisoning. I. Detection of circulating anticoagulants
Jap J Vet Sci 37, 335 - 340, 1975b

Yamane O, Hayashi T, Sako S, Kihara T, Koyama M, Itagaki K
Studies on hemorrhagic diathesis in experimental bovine
bracken poisoning
J Jap Vet Med Assoc 28, 219 - 223, 1975c

Yamane O, Hayashi T, Sako S, Minami S, Kihara T, Koyama M,
Takeda K, Tatematsu S, Itagaki K
Hematological studies on grazing cattle with petechiae
on the visible mucous membranes
J Jap Vet Med Assoc 28, 516 - 521, 1975d

Yamane O, Hayashi T, Sako S, Tatematsu S, Takeda K,
Fukushima H
Studies on hemorrhagic diathesis of experimental bovine
bracken poisoning. II. Heparin-like substance level in blood
Jap J Vet Sci 37, 341 - 347, 1975e

Yasuda Y, Kihara T, Nishimura H
Embryotoxic effects of feeding bracken fern (*Pteridium aquilinum*) to pregnant mice

Toxicol Appl Pharmacol 28, 264 - 268, 1974

Yoshihira K, Fukuoka M, Kuroyanagi M, Natori S
1-Indanone derivatives from bracken, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*

Chem Pharm Bull 19, 1491 - 1495, 1971

Yoshihira K, Fukuoka M, Kuroyanagi M, Natori S
Further characterization of 1-indanone derivatives from bracken, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*

Chem Pharm Bull 20, 426 - 428, 1972

Yoshihira K, Fukuoka M, Kuroyanagi M, Natori S, Umeda M, Morohoshi T, Enomoto M, Saito M
Chemical and toxicological studies on bracken fern, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*. I. Introduction, extraction and fractionation of constituents and toxicological studies including carcinogenicity tests

Chem Pharm Bull 26, 2346 - 2364, 1978

Yoshioka Y, Fukushima T, Uchino T, Nakamura R
Studies on blood coagulation in cattle. III. Blood coagulation in cattle poisoned by bracken

Bull Nippon Vet Zootech Coll 22, 19 - 30, 1973

Yunis Adel A

Chloramphenicol-induced bone marrow suppression

Semin Hematol 10, 225 - 234, 1973

Lebenslauf

Geburtstag: 14.03.1958

Geburtsort: Marktleuthen

Eltern: Frieda Schmid, geb. Lang
Franz Schmid, Glasmacher

Schulausbildung: Volksschulbesuch: 1964 bis 1968
in Marktleuthen.
Ab 1968 Besuch des Otto-Hahn-
Gymnasiums in Marktrechwitz.
Abitur 1977

Wehrdienst: 1977 bis 1978

Studium: Ab Wintersemester 1978/1979
Studium der Veterinärmedizin
an der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München.

Staatsexamen: 1983 in München

Approbation: 1983 in München

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Schmid für die Überlassung des Themas sowie für seine wissenschaftliche Anleitung und seine stets freundlich gewährte Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Barbara Ferlings und Herrn Dr. W. Beuter, die mir wertvolle Hilfe leisteten.

Druck:
KOPIERZENTRUM am Ketschentor
8630 Coburg, Ketschengasse 45

